

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 183 mg ta' padeliporfin (bhala di-potassium salt).

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 366 mg ta' padeliporfin (bhala di-potassium salt).

1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Dan it-trab huwa *lyophilisate* skur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TOOKAD huwa indikat bhala monoterapija għal pazjenti adulti b'adenokarcinoma tal-prostata li ma ġiex ikkurat qabel, unilaterali, ta' riskju baxx bi stennija tal-ghomor ≥ 10 snin u:

- Stadju kliniku T1c jew T2a,
- Punteġġ Gleason ≤ 6 , abbażi ta' strategiji ta' bijopsija ta' rizoluzzjoni għolja,
- PSA ≤ 10 ng/mL,
- 3 *cores* tal-kanċer pożittivi b'tul massimu tal-*core* tal-kanċer ta' 5 mm fi kwalunkwe waħda mill-*cores* jew 1-2 *cores* tal-kanċer pożittivi b'involverment tal-kanċer ta' ≥ 50 % fi kwalunkwe waħda mill-*cores* jew b'denstità tal-PSA ta' ≥ 0.15 ng/mL/cm³.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

TOOKAD huwa ristrett għal użu fi sptar biss. Dan għandu jintuża biss minn personal imharreġ fil-proċedura ta' terapija Fotodinamika Mmirata lejn il-Vaskulari (VTP, *Vascular-Targeted Photodynamic therapy*).

Pożoloġija

Il-pożoloġija rakkomandata ta' TOOKAD hija doża singola waħda ta' 3.66 mg/kg ta' padeliporfin.

TOOKAD jinghata bhala parti minn VTP fokali. Il-proċedura VTP issir taht anestetiku generali wara thejjija tar-rektum. Jistghu jiġu preskritti antibijotiċi profilattiċi u inibituri alfa (*alpha-blockers*) skont id-diskrizzjoni tat-tabib.

Il-kura mill-ġdid tal-istess lobu jew il-kura sekwenzjali tal-lobu kontralaterali tal-prostata mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-esponiment għal padeliporfin huwa mistenni li jiżdied u/jew jiġi mdewwem f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Ma tista' tinghata l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża speċifika. TOOKAD għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

TOOKAD huwa kontraindikata f'pazjenti li ġew dijanjostikati b'kolestazi (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-kliewi

Hemm eliminazzjoni minima ta' TOOKAD mill-kliewi għalhekk mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Dan il-prodott mediċinali fih il-potassium. Dan għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament speċifiku fil-pożologija f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' TOOKAD fil-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' kanċer tal-prostata lokalizzata ta' riskju baxx.

Metodu ta' kif għandu jinghata

TOOKAD huwa għall-użu għal ġol-vini. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni ta' TOOKAD qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6.

Illuminazzjoni għall-fotoattivazzjoni ta' TOOKAD

Is-soluzzjoni tinghata b'injezzjoni ġol-vini fuq 10 minuti. Imbagħad ikun hemm illuminazzjoni immedjata fuq il-prostata għal 22 minuta u 15-il sekonda b'dawl ta' laser b'753 nm li jitwassal permezz ta' fibri ottiċi interstizjali minn apparat tal-laser b'potenza ta' 150 mW/cm ta' fibra, li jwassal enerġija ta' 200 J/cm.

L-ippjanar tal-pożizzjoni tal-fibri ottiċi għandu jsiru fil-bidu tal-proċedura bl-użu tas-softwer ta' gwida għall-kura. Waqt il-proċedura, jintgħażlu n-numru u t-tul tal-fibri ottiċi skont il-forma u d-daqs tal-prostata u l-fibri ottiċi jiġu ppożizzjonati b'mod transperineali (*transperineally*) fil-glandola tal-prostata taht gwida tal-ultrasound sabiex jinkiseb Indiċi tad-Densità tad-Dawl (*Light Density Index - LDI*) ≥ 1 fit-tessut fil-mira. Il-kura m'għandhiex issir fuq pazjenti fejn ma jkunx jista' jinkiseb $LDI \geq 1$ (ara sezzjoni 5.1).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Kwalunkwe intervent prostatiku preċedenti fejn tista' tkun saret hsara lill-isfinkter tal-awrina intern, inkluż resezzjoni transuretrali tal-prostata (TURP, trans-urethral resection of the prostate) għal ipertrofija prostatika beninna.

Kura attwali jew preċedenti għall-kanċer tal-prostata.

Il-pazjenti li ġew dijanjostikati b'kolestazi.

Tahrir attwali tal-mard infjammatorju tal-imsaren tar-rektum (ara sezzjoni 4.4).

Kwalunkwe kondizzjoni medika li tipprekludi l-ġhoti ta' anestetiku ġenerali jew proċeduri invażivi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Lokalizzazzjoni tat-tumur

Qabel il-kura, it-tumur għandu jiġi misjub u kkonfermat b'mod preċiż bħala unilaterali bl-użu ta' strateġiji ta' bijopsija ta' riżoluzzjoni għolja abbażi tal-aħjar prattika attwali bħal strateġiji multiparametriċi bbażati fuq l-MRI jew proċeduri ta' bijopsija bbażati fuq mudelli (*templates*).

Il-kura simultanja taż-żewġ lobi tal-prostata giet assoċjata ma' riżultat inferjuri fl-istudji kliniċi u m'għandhiex titwettaq.

Numru insuffiċjenti ta' pazjenti rċievew kura mill-ġdid tal-lobu ipsilaterali jew kura sekwenzjali tal-lobu kontralaterali sabiex jiġu ddeterminati l-effikaċja u s-sigurtà ta' proċedura TOOKAD-VTP addizzjonali.

Segwitu wara TOOKAD-VTP

Hemm data limitata dwar il-bijopsija lil hinn minn sentejn wara l-kura b'TOOKAD, għalhekk effikaċja fit-tul ma gietx determinata. Instab tumur residwali f'bijopsija ta' segwitu tal-lobu kkurat wara 12 u 24 xahar, normalment barra mill-volum ikkurat, iżda f'xi każijiet fil-parti tan-nekrozi.

Hemm data limitata dwar ir-riżultati fit-tul u dwar il-konsegwenzi potenzjali ta' ċikatriċi lokali wara TOOKAD f'każ ta' progressjoni tal-marda.

Bħalissa TOOKAD-VTP intwera li jiddeferixxi l-htieġa għal terapija radikali u t-tossicità assoċjata magħha. Ikun mehtieġ segwitu itwal sabiex jiġi ddeterminat jekk TOOKAD-VTP huwiex se jkun ta' kura fi proporzjon ta' pazjenti.

Wara TOOKAD-VTP, il-pazjenti għandhom jgħaddu minn eżami tar-rektum diġitali (DRE, digital rectal examination) u jkollhom il-PSA fis-serum sorveljat, inkluż valutazzjoni tad-dinamiċi tal-PSA (irduppjar tal-hin tal-PSA u veloċità tal-PSA). Il-PSA għandu jiġi ttestjat kull 3 xhur għall-ewwel sentejn wara VTP u kull 6 xhur wara dan sabiex jiġu evalwati d-dinamiċi tal-PSA (Irduppjar tal-hin tal-PSA (DT, PSA Doubling Time), u veloċità tal-PSA). L-Eżami tar-Rektum Diġitali (DRE) huwa rakkomandat li jsir tal-inqas darba fis-sena u aktar ta' spiss jekk ikun iġġustifikat klinikament. Il-bijopsija ta' rutina hija rakkomandata wara 2-4 snin u 7 snin wara VTP, b'bijopsiji addizzjonali abbażi ta' valutazzjoni klinika/tal-PSA. mpMRI jista' jintuża biex itejjeb it-tehid ta' deċiżjonijiet iżda, għalissa, mhux biex jissostitwixxi l-bijopsija. F'każ ta' bijopsiji pożittivi, il-pazjenti li jaqbzu l-limitu għal marda ta' riskju baxx (jiġifieri jkollhom GS >6, >3 cores pożittivi jew kwalunkwe tul ta' core wiehed >5 mmm) għandhom jirċievu rakkomandazzjoni ta' kura għal terapija radikali.

Terapija radikali wara proċedura VTP

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija radikali sussegwenti (kirurgija jew radjoterapija) huma incerti. Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' prostatektomija radikali wara TOOKAD-VTP. F'serje ta' kirurgiji żgħar, kien hemm rapporti ta' tumuri T3, margini pożittivi u impotenza. Fl-24 xahar tal-istudju pivotali Ewropew ta' Fazi III, l-ebda pazjent ma rċieva radjoterapija radikali wara TOOKAD-VTP.

Fotosensittività

Hemm riskju ta' fotosensittività għall-ġilda u għall-ghajnejn b'esponent għad-dawl wara TOOKAD-VTP.

Huwa importanti li l-pazjenti kollha jsegwu l-prekawzjonijiet tad-dawl ta' hawn taht għal 48 siegħa wara l-proċedura sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' ħsara lill-ġilda u lill-ghajnejn.

Il-pazjenti għandhom jevitaw esponent għal dawl tax-xemx dirett (inkluż mit-twieqi) u mis-sorsi kollha ta' dawl qawwi, kemm ġewwa kif ukoll barra. Dan jinkludi sodod għat-tixmix, skrins tal-monitors tal-kompjuters u dawl ta' eżamijiet mediċi, bħal oftalmoskopji, otoskopji u apparat tal-endoskopija, għal 48 siegħa wara l-proċedura VTP.

Il-kreml ta' protezzjoni mix-xemx ma jipproteġux minn dawl infra-red viċin u, għalhekk, ma jipprovdwx protezzjoni adegwata.

Jekk il-pazjent jirrapporta skumdità għall-ġilda jew għall-ghajnejn waqt li jkun qiegħed l-isptar, naqqas il-livell tad-dawl u oqgħod attent iktar biex tgħatti lill-pazjent minn dawl artifiċjali u naturali.

L-ewwel 12 -il siegħa wara proċedura VTP

Il-pazjent għandu jilbes nuċċali protettiv u jinżamm taħt sorveljanza medika għal tal-inqas 6 sigħat f'kamra b'dawl baxx.

Il-pazjent jista' jithalla johroġ mill-isptar filgħaxija tal-istess jum skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Il-pazjent għandu jibqa' f'ambjent ta' dawl baxx mingħajr ebda esponiment dirett tal-ġilda u tal-ghajnejn għad-dawl tax-xemx. Il-pazjent jista' juża biss bozoz tal-filament b'potenza massima ta' 60 watt jew ekwivalenti (jiġifieri 6 watts għal dawl LED, 12-il watt għal dawl fluworexxenti li juża ftit enerġija).

Il-pazjent jista' jara t-televisin minn distanza ta' 2 metri u, minn 6 sigħat 'il quddiem, jista' juża apparat elettroniku bħal smartphones, tablets u kompjuters. Jekk il-pazjent ikollu bżonn bilfors johroġ barra matul il-ġurnata, dan għandu jilbes ilbies protettiv u nuċċali ta' protezzjoni kbira sabiex jgħatti l-ġilda tiegħu u għajnejh.

12-48 siegħa wara proċedura VTP

Il-pazjent jista' johroġ barra matul il-ġurnata iżda f'partijiet dellija jew meta jkun sema mgħajjeb bs-shab biss. Dan għandu jilbes ilbies skur u joqgħod attent meta jesponi l-idejn u l-wieċ għax-xemx.

Il-pazjent jista' jirritorna għall-attività normali u jittollera dawl tax-xemx dirett 48 siegħa wara l-proċedura.

L-ebda pazjent b'dermatite fotosensittiva, b'kondizzjonijiet tal-ġilda bħal porfirja jew bi storja ta' sensittività għad-dawl tax-xemx ma rċieva TOOKAD fl-istudji kliniċi. Madankollu, id-durata qasira tal-azzjoni ta' TOOKAD tfixser li r-riskju ta' fototossicità' miżjuda hija mistennija li tkun baxxa jekk dawn il-pazjenti jsewgu b'mod strett il-prekawzjonijiet kontra esponiment għad-dawl.

Jista' jkun hemm riskju addizzjonali ta' fotosensittività tal-ghajnejn f'pazjenti li rċievew terapija kontra VEGF għol-ghajnejn. Il-pazjenti li rċievew terapija VEGF qabel għandhom joqogħdu aktar attenti li jipproteġu għajnejhom mid-dawl għal 48 siegħa wara injezzjoni ta' TOOKAD. L-użu ta' inibituri ta' VEGF sistemici fl-istess hin ma' TOOKAD mhux rakkomandat.

Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jagħmlu fotosensittività.

Disfunzjoni erettili

Jista' jkun hemm disfunzjoni erettili anki jekk tiġi evitata prostatektomija radikali.

Ftit wara l-proċedura huwa possibbli xi grad ta' disfunzjoni erettili u jista' jdum għal aktar minn 6 xhur (ara sezzjoni 4.8).

Nekrozi ekstraprostatika

Jista' jkun hemm nekrozi ekstraprostatika fix-xaħam periprostatiku mhux assoċjata ma' sintomi kliniċi.

Kien hemm nekrozi ekstraprostatika eċċessiva bħala riżultat ta' kalibrazzjoni tal-laser jew tpoġġija ta' fibri tad-dawl mhux korretti (ara sezzjoni 4.8). Bħala konsegwenza hemm riskju potenzjali ta' ħsara lil strutturi li jmissu mal-prostata, bħall-bużżieqa tal-awrina u/jew bħar-rektum, u żvilupp ta' fistula rektouretrali jew esterna. F'każ wieħed sehhet fistula tal-awrina minhabba tpoġġija inkoreta tal-fibri.

L-apparat għandu jiġi kkalibrat b'attenzjoni u għandu jintuża s-software ta' gwida għall-kura sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi ekstraprostatika klinikament sinifikanti.

Żamma tal-awrina/kontrazzjoni uretrali

Il-pazjenti bi storja ta' kontrazzjoni uretrali jew bi problemi fil-fluss tal-awrina jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' Fluss baxx u Żamma tal-awrina wara l-proċedura TOOKAD-VTP. Iż-Żamma tal-awrina immedjatament wara l-proċedura giet attribwita lil edema prostatika tranzitorja u ġeneralment kienet meħtieġa katiterizzazzjoni mill-ġdid għal perjodu qasir biss.

Xi xhur wara l-proċedura żviluppa Fluss tal-awrina baxx minħabba kontrazzjoni uretrali. F'ċerti każi, il-post tal-*bulb* ssuġġerixxa li l-istenozi giet ikkawżata minn katiterizzazzjoni tal-awrina. F'każijiet oħra, l-istenozi uretrali setgħet kienet konsegwenza ttardjata ta' nekrozi indotta minn TOOKAD-VTP.

Għalkemm dawn ġew esklużi mill-istudji kliniċi, hemm riskju potenzjali ta' stenozi miżjuda wara l-proċedura TOOKAD-VTP f'pazjenti bi stenozi preeżistenti (ara sezzjoni 4.8).

Inkontinenza tal-awrina

Ir-riskju ta' ħsara lill-isfinkter jista' jiġi mminimizzat permezz ta' ppjanar bl-attenzjoni tat-tpoġġija tal-fibri bl-użu tas-software ta' gwida għall-kura. L-inkontinenza tal-awrina fit-tul u severa giet osservata f'pazjent li kellu prostatektomija transuretrali preċedenti (TURP, transurethral prostatectomy). Dan l-avveniment ma ġiex ikkunsidrat li huwa relatat ma' proċedura difettuża iżda pjuttost relatat mal-ħsara preeżistenti lill-isfinkter uretrali intern ikkawżata mit-TURP. Il-proċedura TOOKAD-VTP hija kontraindikata f'pazjenti bi kwalunkwe intervent prostatiku preċedenti fejn l-isfinkter tal-awrina intern jista' jkun saritlu l-ħsara, inkluż ir-resezzjoni transuretrali tal-prostata (TURP, transurethral resection of the prostate) għal ipertrofija prostatika beninna (ara sezzjoni 4.3).

Mard infjammatorju tal-imsaren

TOOKAD-VTP għandu jingħata biss wara evalwazzjoni klinika b'attenzjoni, lil pazjenti bi storja ta' mard infjammatorju tal-imsaren tar-rektum attiv jew bi kwalunkwe kondizzjoni li tista' żżid ir-riskju ta' formazzjoni tal-fistula rekto-uretrali (ara sezzjoni 4.3).

Użu f'pazjenti b'koagulazzjoni anormali

Pazjenti b'koagulazzjoni anormali jistgħu jiżviluppaw fsada eċċessiva minħabba l-inserzjoni tal-labar meħtieġ sabiex jiġu ppożizzjonati l-fibri tad-dawl. Dan jista' jikkawża wkoll tbenġil, ematurja u/jew uġiġh lokali. Mhuwiex mistenni li ttardjar fil-koagulazzjoni jnaqqas l-effettività tal-kura b'TOOKAD-VTP; madankollu, huwa rrakkomandat li prodotti mediċinali li jaffettwaw il-koagulazzjoni jitwaqqfu qabel u għall-perjodu immedjat wara l-proċedura VTP (ara sezzjoni 4.5).

Użu f'pazjenti fuq dieta ta' potassium kkontrollat

Dan il-prodott mediċinali fih il-potassium u b'mod ġenerali, id-doża (3.66 mg/kg) se tkun inqas minn 1 mmol (39 mg), jiġifieri essenzjalment "ħieles mill-potassium". Madankollu, dan se jinqabeż f'pazjenti li jiżnu aktar minn 115-il kg. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta fejn zieda fil-potassium fis-serum tiġi kkunsidrata ta' ħsara (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Trasportaturi ta' OATP1B1 u OATP1B3

Studji *in vitro* jipprevedu li TOOKAD f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi mhuwiex probabbli li jinibixxi enzimi taċ-ċiklotromu P450 iżda jista' jinibixxi trasportaturi ta' OATP1B1 u OATP1B3 (ara sezzjoni 5.2).

Id-daqs tal-interazzjoni ma ġiex investigat klinikament iżda zieda tranzitorja fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' substrates ta' *substrates* ta' OATP1B1 u OATP1B3 mogħtija flimkien ma tistax tiġi eskluża. L-użu ta' prodotti mediċinali li huma *substrates* ta' OATP1B1 u OATP1B3 (repaglinide, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburide) li għalihom ġew osservati reazzjonijiet avversi serji dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandhom jiġu evitati dakinhar

tal-infużjoni ta' TOOKAD u għal tal-inqas 24 siegħa wara l-ghoti. L-ghoti flimkien għandu jsir b'kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib.

Fotosensitizzaturi

Prodotti mediċinali li għandhom effetti fotosensitizzanti potenzjali (bħal *tetracyclines*, sulphonamides, *quinolones*, phenothiazines, aġenti ipoglicemiċi sulfonilureas, dijuretici thiazide, griseofulvin jew amiodarone) għandhom jitwaqqfu għal tal-inqas 10 ijiem qabel il-proċedura b'TOOKAD u għal tal-inqas 3 ijiem wara l-proċedura jew għandhom jiġu sostitwiti b'kuri oħrajn mingħajr karatteristiċi fotosensitizzanti. Jekk mhuwiex possibbli li jitwaqqaf prodott mediċinali fotosensitizzanti (bħal amiodarone), il-pazjent għandu jiġi infurmat li tista' ssehh sensitività miżjuda għad-dawl tax-xemx u jista' jkollu bżonn jipprotegi ruhu minn esponiment għal dawl dirett għal perjodu itwal (ara sezzjoni 4.2).

Antikoagulanti u sustanzi kontra l-pjastrini (*antiplatelet agents*)

Prodotti mediċinali antikoagulanti u dawk li jnaqqsu l-aggregazzjoni tal-pjastrini (eż. aċidu aċetilsaliċiliku) għandhom jitwaqqfu għal tal-inqas 10 ijiem qabel il-proċedura b'TOOKAD. Prodotti mediċinali li jipprevjenu jew inaqqsu l-aggregazzjoni tal-pjastrini m'għandhomx jinbdew għal tal-inqas 3 ijiem wara l-proċedura.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Kontraċezzjoni

Jekk il-pazjent ikun attiv sesswalment ma' nisa li jistgħu johorġu tqal, hu u/jew is-sieħba tiegħu għandhom jużaw forma effettiva ta' kontroll tat-twelid sabiex jipprevjenu milli jkun hemm tqala waqt perjodu ta' 90 jum wara l-proċedura VTP.

Tqala u treddiġh

TOOKAD mhuwiex indikat għall-kura tan-nisa.

Fertilità

Padeliporfin ma ġiex ittestjat għal effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-fertilità. Madankollu, l-istadji kollha ta' spermatogenezi ġew osservati fl-annimali. Ġiet osservata wkoll deġenerazzjoni epiteljali seminiferuża (*seminiferous epithelial degeneration*) minima f'raġel wiehed b'doża għolja b'*vacuolation*. Dawn it-tibdiliet kollha ġew ikkunsidrati li huma inċidentali u probabbilment relatati mal-proċedura tal-ghoti ġol-vini.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TOOKAD m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, peress li l-proċedura tinkludi anesteżija ġenerali, il-pazjenti m'għandhomx iwettqu kompiti kumplessi bħal li jsuqu jew jużaw magni sa 24 siegħa wara li jintuża anestetiku ġenerali.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti fl-istudji kliniċi ta' Fażi II u III kienu disturbi fis-sistema urinarja u fis-sistema riproduttiva: diżurja (25.1 %), disfunzjoni erettili (21.1 %), ematurja (19.6 %), uġiġh perineali/ematoma (15.3 %), żamma tal-awrina (13.3 %), urgenza biex tghaddi l-awrina (9.0 %), pollakjurja (7.3 %), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (5.5 %), inkontinenza (5.3 %) u nuqqas għal eġakulazzjoni (5.0 %).

Ġew osservati wkoll avvenimenti avversi mhux speċifiċi probabbilment marbutin mal-anesteżija ġenerali: amnesija globali tranżitorja, bradikardija, aritmija tas-sinus, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa, bronkospażmu, infjamazzjoni farinġeali, kongestjoni tal-apparat respiratorju, nawżja, remettar, stitikezza, deni, pressjoni baxxa proċedurali. Ġew irrappurtati wkoll xi każijiet ta' epatotossicità (1.5 %), bħal zieda fit-transaminases. Kollha kemm huma kienu hfief fl-intensità.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati huma elenkati hawn taht f' Tabella 1 skont il-klassifika tal-organi u l-frekwenza. F' kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bhala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 1: Sommarju tar-reazzjonijiet avversi kkunsidrati relatati ma' TOOKAD u/jew l-apparat tal-istudju u/jew il-proċedura tal-istudju fl-analiżi tas-sigurtà miġbura (N=398)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjoni fl-apparat ġenitourinarju ¹
	Mhux komuni	Axxess fil-prostata
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Libido mnaqqas
		Disturb affettiv
		Enkoprezi (<i>Encopresis</i>)
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux komuni	Uġiġh ta' ras
		Sturdament
		Xatka
		Disturb marbut mas-sensi
		Sensazzjoni bhal insetti mexjin fuq il-ġilda
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux komuni	Irritazzjoni tal-ġhajnejn
		Fotofobija
Disturbi vaskulari	Komuni	Ematoma
		Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Dispnea tal-isforz
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Murliti
		Skumdità anorettali ²
		Uġiġh addominali
		Emorragija tar-rektum ³
	Mhux komuni	Skumdità addominali
		Ippurgar anormali
Dijarea		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatotossicità ⁴
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Ekkimozi (<i>Ecchymosis</i>)
		Raxx
		Eritema
		Ġilda xotta
		Hakk
		Depigmentazzjoni tal-ġilda (tnaqqis fil-kulur tal-ġilda)
Reazzjoni tal-ġilda		
Disturbi tal-muskoli u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Uġiġh fid-dahar ⁵
		Uġiġh fl-irqiq bejn il-koxxa u ż-żaqq (<i>groin</i>)
		Emorragija tal-muskoli
		Emartrozi (<i>Haemarthrosis</i>)
		Uġiġh muskolu-skelettriku
Uġiġh fl-estremità		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni hafna	Zamma tal-awrina
		Ematurja
		Dizurja ⁶
		Disturbi biex tghaddi l-awrina ⁷

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa		
	Komuni	Stenozi uretrali Inkontinenza tal-awrina ⁸		
	Mhux komuni	Emorraġija ureterika Emorraġija uretrali Disturbi fl-apparat tal-awrina		
		Komuni hafna	Ugħigh perineali ⁹ Disfunzjoni sesswali tal-irġiel ¹⁰	
			Komuni	Prostatite Ugħigh ġenitali ¹¹ Ugħigh fil-prostata ¹² Ematospermja
Mhux komuni	Emorraġija ġenitali Nefha tal-pene ¹³ Emorraġija fil-prostata Nefha tat-testikoli			
	Komuni	Gheja		
		Mhux komuni		Astenija Ugħigh fis-sit tal-kateter Falliment tal-apparat tal-laser Tbengil fis-sit tal-infuzjoni Nodulu Ugħigh Eritema fis-sit tal-applikazzjoni
	Komuni		Koagulazzjoni anormali ¹⁴	
Mhux komuni			Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm Żieda fit-trigliceridi fid-demm Żieda fil-gamma-glutamyltransferase Żieda fil-kolesterol fid-demm Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm Tnaqqis fil-potassium fid-demm Żieda fil-low density lipoprotein Żieda fl-ghadd tan-newtrofili Żieda fil-PSA Tnaqqis fil-piż Żieda fl-ghadd taċ-ċelloli bojod tad-demm	
			Komuni	Korriment perineali ¹⁵
				Mhux komuni

It-termini li ġejjin jirrappreżentaw grupp ta' reazzjonijiet avversi li jiddeskrivi kondizzjoni medika aktar milli avveniment wiehed.

¹ Infezzjoni fl-apparat ġenito-urinarju (infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, orkrite, epididimite, ċistite).

² Skumdità anorettali (proktalgja, tenesmus tar-rektum).

³ Emorraġija tar-rektum (emorraġija anali).

⁴ Epatotossicità (żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase).

⁵ Ugħigh fid-dahar (id-diska intervertebrali maqbuża 'l barra).

- 6 Dizurja (uġiġh fil-bużżieqa tal-awrina, spażmu fil-bużżieqa tal-awrina, bużżieqa tal-awrina ipertonika, spażmu uretrali, uġiġh fl-apparat tal-awrina).
- 7 Disturbi biex tgħaddi l-awrina (urġenza biex tgħaddi l-awrina, pollakjurja, noktruja, tnaqqis fil-fluss tal-awrina, tisforza biex tgħaddi l-awrina).
- 8 Inkontinenza tal-awrina (inkontinenza b'urġenza, inkontinenza, inkontinenza tal-awrina ta' stress).
- 9 Uġiġh perineali (uġiġh pelviku).
- 10 Disfunzjoni sesswalital-irġiel (disfunzjoni erettili, nuqqas ta' eġakulazzjoni, *dyspareunia*, disturb fl-eġakulazzjoni, ipospermja, eġakulazzjoni b'uġiġh, eġakulazzjoni 'il gewwa, disfunzjoni sesswali, tnaqqis fil-volum tas-semen).
- 11 Uġiġh ġenitali (uġiġh fil-pene, uġiġh fit-testikoli, uġiġh fl-iskrotu, orkite mhux infettiva, infjammazzjoni tal-kord spermatiku, kontużjoni ġenitali).
- 12 Uġiġh fil-prostata (prostatizmu, disturb fil-prostata, fibrozi fil-prostata).
- 13 Nefha tal-pene (*balanoposthitis*).
- 14 Koagulazzjoni anormali (żieda fil-fibrin D dimer, aPTT imtawwal, żieda fl-INR).
- 15 Korriment perineali (ematoma ta' wara l-proċedura, nekrozi, ematoma perineali, ematoma pelvika).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disfunzjoni erettili

Fl-istudju Ewropew ta' Fazi III, 60 (30.5 %) tal-pazjenti fl-fergħa ta' TOOKAD-VTP esperjenzaw disfunzjoni erettili u 16 (8.1 %) esperjenzaw nuqqas għal eġakulazzjoni. 53 (26.9 %) esperjenzaw disfunzjoni erettili għal aktar minn 6 xhur, inkluż 34 (17.3 %) pazjent li fihom, id-disfunzjoni erettili ma kinitx issolviet fl-aħħar tal-istudju. Meta l-analiżi kienet ristretta għal pazjenti li hadu VTP unilaterali, 33 (16.8 %) pazjent esperjenzaw disfunzjoni erettili għal aktar minn 6 xhur, inkluż 17 (8.6 %)-il pazjent li fihom id-disfunzjoni erettili ma kinitx issolviet fl-aħħar tal-istudju.

Żamma tal-awrina

Fl-istudju Ewropew ta' Fazi III, 30 (15.2 %) pazjent esperjenzaw żamma tal-awrina. Iż-żmien medjan għall-bidu taż-żamma tal-awrina kien 3 ijiem (1-417). Id-durata medjana kienet 10 ijiem (1-344).

Infezzjonijiet ġenito-urinarji

L-aktar infezzjonijiet komuni huma orkite, epididimite u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina inkluż ċistite. Fl-istudju Ewropew ta' Fazi II, 20 (10.2 %) pazjent fil-fergħa ta' TOOKAD-VTP esperjenzaw infezzjoni ġenitourinarja. F'5 (2.5 %) pazjenti, l-infezzjoni giet ikkunsidrata serja. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' infezzjonijiet ġenito-urinarji kien 22.5 jiem (4-360). Id-durata medjana kienet 21 jum (4-197).

Inkontinenza tal-awrina

Fl-istudju Ewropew ta' Fazi III, 25 (12.7 %) pazjent esperjenzaw inkontinenza tal-awrina (inkluż inkontinenza, inkontinenza tal-awrina ta' stress u inkontinenza b'urġenza). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' inkontinenza tal-awrina kien 4 ijiem (1-142). Fi 18-il pazjent, ir-reazzjoni avversa ssolviet b'durata medjana ta' 63.5 jiem (1-360), u r-reazzjoni avversa kienet għadha għaddejja f'7 pazjenti fl-aħħar tal-istudju. Pazjent 1 (0.5 %) biss kellu inkontinenza tal-awrina severa (Grad 3). L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma kien jehtieg operazzjoni għall-inkontinenza.

Korriment perineali, uġiġh perineali u prostatite

Il-korriment perineali u l-uġiġh perineali sehhew f'46 (23.4 %) pazjent fl-istudju Ewropew ta' Fazi III ikkontrollat. F'xi każijiet kien mehtieg solliev mill-uġiġh għal uġiġh perineali jew skumdità anoretali. Pazjent wiehed kellu uġiġh perineali ta' Grad 3 li beda 35 gimgha wara l-proċedura VTP, u dam għal madwar 35 gimgha qabel issolva mingħajr sintomi morbużi.

Il-prostatite sehhet f'7 (3.6 %) pazjenti fl-istudju Ewropew ta' Fazi III ikkontrollat. Pazjent wiehed kellu prostatite ta' Grad 3 li giet ikkunsidrata serja li bdiet 4 ijiem wara l-proċedura VTP, u damet għal 31 jum qabel issolviet mingħajr konsegwenzi.

Stenozi uretrali

Fl-istudju pivotali Ewropew ta' Fazi III, żviluppat stenozi uretrali moderata jew severa f'2 (1.0 %) pazjenti 5 sa 6 xhur wara l-proċedura. Din kienet teħtieg dilatazzjoni uretrali (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi addizzjonali fl-istudji tal-kanċer tal-prostata ta' Fazi II u awtorizzazzjoni speċjali

Nekrozi ekstraprostatika

Seħħew żewġ każijiet ta' nekrozi ekstraprostatika eċċessiva minħabba kalibrizzjoni tal-laser skoretta imma mingħajrkonsegwenzi kliniċi. Seħħ każ wiehed ta' fistula uretrali esterna minħabba t-tpoġġija skoretta tal-fibri (ara sezzjoni 4.4).

Fototossicità

F'pazjent ikkurat b'2 mg/kg ta' TOOKAD, każ wiehed ta' newropatija ottika iskemika ta' Grad 3 gie rrapportat 33 jum wara l-proċedura VTP. Dan issolva b'difett żgħir fil-kamp viżiv.

Axxess fil-prostata

Ġiet irrappurata reazzjoni avversa serja waħda ta' axxess fil-prostata li ġiet ikkunsidrata severa fl-istudju li sar fl-Amerika Latina f'pazjent li kellu proċedura VTP unilaterali. Dan il-każ issolva fi żmien tlett ijiem.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm informazzjoni klinika limitata dwar doża eċċessiva li tinvolvi TOOKAD. Individwi b'saħħithom ġew esposti għal doži sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (li jikkorrispondu għal 13.73 mg/kg ta' padeliporfin) mingħajr attivazzjoni tad-dawl u 23 pazjent ġew ikkurati b'6 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (li tikkorrispondu għal 5.49 mg/kg ta' padeliporfin) mingħajr problemi sinifikanti tas-sigurtà.

Madankollu, titwil tal-fotosensitizzazzjoni huwa possibbli u għandhom jinżammu prekawzjonijiet għal kontra l-esponiment tad-dawl għal 24 siegħa aktar (ara sezzjoni 4.4).

Doża eċċessiva tad-dawl laser tista' żżid ir-riskju ta' nekrozi ekstraprostatika mhux mixtieqa (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, sensitizzanti użati f'terapija fotodinamika/ta' radjazzjoni, Kodiċi ATC: L01XD07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Padeliporfin jinżamm fis-sistema vaskulari: Meta jiġi attivat b'dawl ta' laser ta' tul tal-mewġa (*wavelength*) ta' 753 nm, padeliporfin jikkawza kaskata ta' avvenimenti patofizjoloġiċi li jirriżultaw f'nekrozi fokali fi ftit jiem. L-attivazzjoni fl-vaskolatura tat-tumur illuminat, tiġġenera radikali tal-ossigenu ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2\bullet$) u b'hekk tikkawza ipoksja lokali li tinduċi r-rilaxx ta' radikali ta' *nitric oxide* ($\bullet\text{NO}$). Dan jirriżulta f'vażodilatazzjoni arterjali transitorja li tikkawza r-rilaxx tal-vażokostrittur, endothelin-1. Il-konsum mgħaġġel tar-radikali ta' $\bullet\text{NO}$ mir-radikali tal-ossigenu, jwassal għall-formazzjoni ta' speċi tan-nitroġenu reattivi (RNS, reactive nitrogen species) (eż. peroxyinitrite), fl-istess hin ma' kostrizzjoni arterjali. Barra minn hekk, huwa mahsub li deformabbiltà indebolita żżid

l-aggregabilità tal-eritrociti u l-koagulazzjoni tad-demm fl-interfaċċa tal-provvista arterjali (arterji tat-tmigh) u l-mikroċirkulazzjoni tat-tumur, tirriżulta fl-okkluzjoni tal-vaskulatura tat-tumur. Dan jizjed bl-apoptozi taċ-ċelluli endoteljali indotta minn RNS u permezz tal-inizjazzjoni ta' nekrozi taċ-ċelluli tat-tumur propagata minnhom stess permezz tal-perossidazzjoni tal-membrana tagħhom.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat li rċievew TOOKAD-VTP, giet osservata nekrozi permezz ta' Immagini b'Reżonanza Manjetika (MRI, Magnetic Resonance Imaging) f'jum 7. Kien hemm korrelazzjoni bejn l-enerġija totali mwassla u l-volum ta' nekrozi osservat f'jum 7. L-LDI jikkorrispondi mal-proporzjon tat-tul kumulattiv tat-truf tal-fibri illuminati (cm) għall-volum (cc) tal-parti fil-mira li se tiġi kkurata. Il-parti fil-mira tikkorrispondi għal-*lobe* li fih il-bijopsiji pożittivi. Il-volum tagħha jitkejjel wara delinearazzjoni tal-prostata bl-użu tas-software ta' gwida għall-kura. Fl-istudju ta' Fażi II, il-kondizzjonijiet tal-kura li jikkorrispondu għal $LDI \geq 1$ ġew assoċjati ma' rata medja ta' nekrozi tal-parti fil-mira f'jum 7 ta' $89\% \pm 20.75$ għal kura unilaterali. $LDI \geq 1$ deher li kien assoċjat ma' volum ikbar ta' nekrozi fl-MRI ta' Jum 7 u parti akbar ta' pazjenti b'bijopsija negattiva wara 6 xhur meta mqabbel ma' $LDI < 1$ (ara sezzjoni 4.2).

Ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni sinifikanti bejn il-perċentwali tan-nekrozi tal-prostata fl-MRI ta' Jum 7 u l-probabbiltà ta' bijopsija tal-prostata negattiva fis-segwitu.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju ta' Fażi III (PCM301)

L-istudju open-label pivotali ta' Fażi III (PCM301), li sar f'10 pajjiżi Ewropej, qassam b'mod arbitrarju lil 413-il pazjent jew għall-fergħa ta' TOOKAD-VTP jew għall-fergħa ta' AS.

Il-kriterji tal-inkluzjoni ewlenin kienu kanċer tal-prostata ta' riskju baxx b'adenokarċinoma tal-prostata ta' Gleason 3 + 3 bhala massimu, żewġ sa tliet *cores* pożittivi għall-kanċer u tul massimu tal-*core* tal-kanċer ta' 5 mm fi kwalunkwe *core* (tal-inqas 3 mm għall-pazjenti b'*core* pożittiv wiehed biss), stadju kliniku sa T2a, $PSA \leq 10$ ng/mL, volum tal-prostata daqs jew ikbar minn 25 cc u inqas minn 70 cc.

Il-kriterji tal-eskluzjoni ewlenin kienu kwalunkwe kura preċedenti jew attwali għall-kanċer tal-prostata, kwalunkwe intervent kirurġiku għal ipertrofija tal-prostata beninna, stennija ta' għomor ta' inqas minn 10 snin, kondizzjonijiet mediċi li jipprekludu l-użu ta' anesteżija ġenerali.

Il-proċedura VTP ikkonsistiet minn 10 minuti ta' injezzjoni ġol-vini ta' 4 mg/kg ta' TOOKAD segwita minn 22 minuta u 15-il sekonda ta' illuminazzjoni b'dawl laser ta' 753 nm b'200 J/cm ta' fibra mwassal bl-użu ta' fibri ottiċi insterstizjali, imdahhla b'mod trasperineali fil-glandola tal-prostata. F'każ ta' marda unilaterali, kellha tiġi applikata kura fokali ta' *lobe* wiehed. F'każ ta' marda bilaterali (skoperta mad-dhul jew waqt is-segwitu), kellha tiġi applikata kura bilaterali, jew b'mod simultanju jew b'mod konsekuttiv. Ġiet permessa l-kura mill-ġdid tal-*lobes* li nstabu pożittivi għall-kanċer wara segwitu ta' 12-il xahar.

AS involviet kejl serjali u assolut tal-PSA u bijopsija tal-prostata ggwidata minn ultrasound wara 12 u 24 xahar.

L-istudju kellu żewġ punti ta' tmiem (endpoints) koprimarji għal TOOKAD-VTP meta mqabbel ma' AS:

- A Ir-rata ta' nuqqas ta' kanċer definita abbażi ta' istoloġija wara 24 xahar,
- B: Id-differenza fir-rata tal-falliment tal-kura assoċjata ma' progressjoni osservata tal-marda minn riskju baxx għal moderat jew għoli ta' kanċer tal-prostata. Riskju moderat/għoli ta' kanċer tal-prostata ġie definit bhala wahda milli ġejjin: > 3 *cores* pożittivi definittament għall-kanċer; tendenza ta' Gleason primarja jew sekondarja ≥ 4 ; tal-inqas tul ta' *core* tal-kanċer 1 ta' > 5 mm; $PSA > 10$ ng/mL fi tliet kejljet konsekuttivi; kanċer tal-prostata T3; metastazi, mewta relatata mal-kanċer tal-prostata.

Il-pazjenti kollha kellhom punteġġ Gleason $\leq 3 + 3$ fil-linja bażi.

F'kull tabella hemm ipprezentati wkoll ir-riżultati tal-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni (pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat ta' riskju baxx unilaterali esklużew dawk ta' riskju baxx hafna)

Tabella 2 tagħti l-karatteristiċi fil-linja bażi skont il-fergħa.

Tabella 2: PCM301 – Karatteristiċi fil-Linja bażi skont il-fergħa għall-popolazzjoni (ITT, Intention-To-Treat) u l-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

Karatteristika	popolazzjoni ITT		Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni	
	Fergħa TOOKAD-VTP N = 206	Fergħa AS N = 207	Fergħa TOOKAD-VTP N = 80	Fergħa AS N = 78
Età (snin)				
Medja (SD)	64.2 (6.70)	62.9 (6.68)	63.9 (6.27)	62.3 (6.32)
Medda: min, mass	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pazjenti li għandhom > 75 sena, n (%)	6 (2.9)	6 (2.9)	0	0
Marda unilaterali, n(%)	157 (76.2)	163 (78.7)	80 (100)	78 (100)
Marda bilaterali, n(%)	49 (23.8)	44 (21.3)	Mhux applikabbli	Mhux applikabbli
Stadji kliniċi				
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)
Numru totali ta' cores pożittivi				
Medja (SD)	2.1 (0.68)	2.0 (0.72)	2.2 (0.74)	2.1 (0.76)
Medda: min, mass	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Volum stmat tal-prostata (cc)				
Medja (SD)	42.5 (12.49)	42.5 (11.76)	37.2 (9.67)	37.6 (9.63)
Medda: min, mass	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/mL)				
Medja (SD)	6.19 (2.114)	5.91 (2.049)	6.98 (1.796)	7.12 (1.704)
Medda: min, mass	0.1, 10.0	0.5, 10.0	1.0, 10.0	3.1, 10.0

Mill-206 individwi randomizzati b'TOOKAD-VTP, 10 ma rievewx kura għal diversi raġunijiet inkluż irtirar mill-istudju, is-sodisfazzjoni ta' kriterji ta' esklużjoni, non-konformità u avvenimenti mediċi oħra.

Tabella 3 tiddekrivi l-punti ta' tmiem (*endpoints*) koprimarji tal-effikaċja fil-glandola tal-prostata shiħa u fil-*lobe* kkurat (popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni).

Tabella 3: PCM301 – Punti ta' tmiem (endpoints) koprimarji tal-effikaċja – Glandola tal-prostata shiġa u lobe/lobes kkurat(i)* – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

Numru ta' individwi b'	Popolazzjoni ITT		Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni	
	Fergħa TOOKAD- VTP N = 206	Fergħa AS N = 207	Fergħa TOOKAD- VTP N = 80	Fergħa AS N = 78
A: Rata ta' nuqqas ta' kanċer definit abbażi ta' istoloġija wara 24 xahar,				
Bijopsija negattiva, n (%)	101 (49.0) ^a	28 (13.5) ^a	36 (45.0) ^e	8 (10.3) ^e
Bijopsija negattiva fil-lobe kkurat*, n (%)	129 (62.6) ^b	40 (19.3) ^b	52 (65.0) ^f	11 (14.1) ^f
L-ebda riżultat tal-bijopsija, n (%)	38 (18.4)	86 (41.5)	11 (13.8)	34 (43.6)
Individwi li kellhom terapija radikali li waslet għal bijopsija nieqsa, n (%)	12 (5.8)	55 (26.6) ^c	6 (7.5)	27 (34.6)
Raġunijiet oħra ^d , n (%)	26 (12.6)	31 (15.0)	5 (6.3)	7 (9.0)
Bijopsija pożittiva, n (%)	67 (32.5)	93 (44.9)	33 (41.3)	36 (46.2)
Bijopsija pożittiva fil-lobe kkurat*, n (%)	39(18.9)	81(39.1)	17(21.3)	33(42.3)
^a Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 3.62 (2.50 ; 5.26) ; valur p < 0.001				
^b Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 3.24 (2.41 ; 4.36) ; valur p < 0.001				
^c Fost is-60 pazjent li kellhom terapija radikali, 5 pazjenti kellhom bijopsija ta' Xahar 24				
^d Pereżempju: irritar mill-istudju, raġuni medika, rifjut tal-individwu				
^e Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 4.39 (2.18 ; 8.83) ; valur p < 0.001				
^f Proporzjon ta' Riskju (95% CI) = 4.61 (2.60 ; 8.16) ; valur p < 0.001				
B: Differenza fir-rata ta' falliment tal-kura assoċjata ma' progressjoni osservata tal-marda				
Numru ta' individwi fejn il-marda marret għall-agħar wara Xahar 24, n (%)	58 (28.2) ^g	121 (58.5) ^g	27 (33.8) ^h	53 (67.9) ^h
Progressjoni għal Gleason ≥ 4	49 (23.8)	91 (44.0)	19 (23.8)	40 (51.3)
Numru ta' individwi fejn il-marda marret għall-agħar fil-lobe kkurat* f'Xahar 24, n (%)	24(11.7) ⁱ	90(43.5) ⁱ	7(8.8) ^j	39(50.0) ^j
^g Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (<i>Adjusted Hazard Ratio</i>) (95% CI) = 0.34 (0.24 ; 0.46) ; valur p ≤ 0.001				
^h Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (95% CI) = 0.31 (0.20 ; 0.50) ; valur p ≤ 0.001				
ⁱ Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (95% CI) = 0.17 (0.12 ; 0.27) ; valur p ≤ 0.001				
^j Proporzjon ta' Riskju Aġġustat (95% CI) = 0.11 (0.05 ; 0.25) ; valur p ≤ 0.001				

* Il-lobe/lobes kkurat(i) fil-fergħa AS gie definit bħala l-lobe/lobes b' marda fil-linja bażi.

Objettiv sekondarju kien li tiġi ddeterminata d-differenza bejn iż-żewġ ferġat fir-rigward tar-rata ta' terapija radikali sussegwenti għall-kanċer tal-prostata. Mit-58 pazjent li pprogressaw fil-fergħa ta' TOOKAD-VTP, 11 biss irċiew terapija radikali, 18-il pazjent irċiew proċedura VTP oħra u 29 ma kinux irċiew kura ulterjuri fl-aħħar tal-istudju. Mill-121 pazjent li pprogressaw fil-fergħa ta' AS, 54 irċiew terapija radikali u 67 ma kinux irċiew xi kura attiva fl-aħħar tal-istudju. Il-pazjenti fil-fergħa ta' AS ma ġewx offruti VTP sussegwenti. Fil-valutazzjoni tat-tollerabbiltà globali sa Xahar 24,

il-pazjenti ta' wara r-registrazzjoni li rċivew terapija radikali ngħaddew ukoll fil-puntegġ tas-sintomi tal-prostata u tal-funzjoni erettili.

Tabella 4: PCM301 – Numru ta' individwi b'kura radikali wara 24 xahar – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

Karatteristika	Popolazzjoni ITT		Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni	
	Fergħa TOOKAD-VTP N = 206	Fergħa AS N = 207	Fergħa TOOKAD-VTP N = 80	Fergħa AS N = 78
Numru ta' individwi li bdew kura radikali, n (%)	12 (5.8)	62 (29.9)	6 (7.5)	28 (35.9)
Numru ta' individwi li bdew kura radikali wara l-progressjoni, n (%)	11 (5.3)	54 (26.1)	5 (6.3)	25 (32.1)

Effett fuq il-morbidità urinarja (IPSS) u l-funzjoni erettili (IIEF) wara TOOKAD-VTP

Kif muri f' Tabella 5, fl-istudju PCM301, il-Puntegġ Internazzjonali tas-Sintomi tal-Prostata (IPSS, International Prostate Symptoms Score) wera, żieda moderata 7 ijiem wara l-proċedura VTP, kemm fil-popolazzjoni ITT kif ukoll f' pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni. Dawk ir-riżultati tjeibu f' Xahar 3 u lura għall-valuri tal-linja bażi f' Xahar 6, b'aktar titjib sa Xahar 24. Fil-fergħa Sorveljanza Attiva, il-puntegġ IPSS iggrava ftit maż-żmien sa Xahar 24.

Tabella 5: PCM301 – Effett fuq il-morbidità urinarja (IPSS) – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

	Popolazzjoni ITT				Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni			
	Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS		Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS	
	n	Puntegġ medju (SD)	n	Puntegġ medju (SD)	n	Puntegġ medju (SD)	n	Puntegġ medju (SD)
Linja Bażi	179	7.6 (6.09)	185	6.6 (5.30)	71	6.7 (5.69)	73	6.0 (4.34)
Jum 7	180	14.8 (8.64)	Mhux applikabbli		72	14.2 (8.89)	Mhux applikabbli	
Xahar 3	179	9.6 (6.86)	190	7.2 (5.75)	71	8.7 (5.72)	72	6.6 (5.11)
Xahar 6	182	7.5 (6.06)	189	6.8 (5.84)	74	6.4 (5.33)	73	6.3 (5.36)
Xahar 12	177	7.2 (5.85)	173	7.3 (5.95)	71	5.7 (5.01)	68	7.1 (5.75)
Xahar 24*	165	6.6 (5.47)	154	8.2 (6.47)	66	5.5 (5.34)	55	8.6 (6.56)

*Il-puntegġi f' Xahar 24 jinkludu pazjenti li rċivew terapija radikali

Kif muri f' Tabella 6, fil-fergħa VTP tal-istudju PCM301, il-puntegġi fil-qasam tal-funzjoni erettili tal-kwestjonarju ta' 15-il mistoqsija Indici Internazzjonali tal-Funzjoni Erettili (IIEF-15, 15-question International Index of Erectile Function) urew tnaqqis sinifikanti, 7 ijiem wara l-proċedura VTP segwiti minn titjib sussegwenti fix-xhur ta' wara sa Xahar 24, fil-popolazzjoni ITT u fil-pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni.

Tabella 6: PCM301 – Effett fuq il-funzjoni erettili (IIEF) – popolazzjoni ITT u pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni

	Popolazzjoni ITT				Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji tal-indikazzjoni			
	Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS		Fergħa TOOKAD-VTP		Fergħa AS	
	n	Punteġġ medju (SD)	n	Punteġġ medju (SD)	n	Punteġġ medju (SD)	n	Punteġġ medju (SD)
Linja Baži	184	18.6 (10.22)	188	20.6 (9.92)	74	18.4 (10.31)	74	20.8 (10.02)
Jum 7	165	11.5 (10.96)	Mhux applikabbli		68	10.1 (10.82)	Mhux applikabbli	
Xahar 3	171	14.7 (10.48)	182	21.0 (9.84)	69	14.3 (10.81)	70	21.7 (9.95)
Xahar 6	176	16.1 (9.98)	185	20.4 (9.83)	68	16.9 (9.78)	72	20.6 (9.85)
Xahar 12	170	15.1 (10.28)	167	19.9 (10.29)	70	16.7 (10.18)	65	20.4 (10.44)
Xahar 24*	159	15.0 (10.70)	152	16.8 (11.17)	62	15.4 (11.11)	54	16.4 (11.10)

*Il-punteġġi f'Xahar 24 jinkludu pazjenti li rċievew terapija radikali

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

It-tagħrif farmakokinetiku ta' TOOKAD ġie studjat fi 42 individwu rġiel b'saħħithom (mingħajr il-fotoattivazzjoni) u f'70 pazjent b'kanċer tal-prostata lokalizzat (wara l-fotattivazzjoni).

Distribuzzjoni

F'individwi rġiel b'saħħithom, il-volum medju ta' distribuzzjoni varja minn 0.064-0.279 L/kg, għal pożoloġiji minn 1.25 sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium li jindika distribuzzjoni fil-fluwidu ekstraċellulari. Volum ta' distribuzzjoni medju simili deher f'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat b'2 u 4 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (0.09-0.10 L/kg rispettivament).

Padeliporfin di-potassium jorbot ħafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (99 %).

Studji *in vitro* jindikaw li TOOKAD aktarx mhuwiex *substrate* ta' trasportaturi ta' *uptake* tal-fwied OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 jew BSEP.

Bijotrasformazzjoni

Ġie osservat metabolizmu minimu ta' padeliporfin fi studji tal-metabolizmu *in vitro* f'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem u frazzjonijiet S9. F'dawn l-istudji ma ġie osservat l-ebda metabolit ta' padeliporfin.

Ma sar l-ebda studju *in vitro* jew *in vivo* b'padeliporfin radjotikkettat. Għalhekk, il-possibbiltà għal xi metabolizmu *in vivo* ta' padeliporfin ma tistax tiġi eskluża għalkollox.

Studji *in vitro* jindikaw li TOOKAD mhuwiex probabbli li jkun inibitur ta' enzimi ta' CYP450.

Studji *in vitro* jindikaw li TOOKAD ma jinibixxi P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP u BSEP iżda jista' jinibixxi kemm lil trasportaturi OATP1B1 kif ukoll ta' OATP1B3 (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' padeliporfin di-potassium f'individwi rġiel b'saħħithom kkurati minn 1.25 mg/kg sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium varjat minn 0.0245 sa 0.088 L/h/kg. Abbażi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni (pop PK), il-*half-life* stmata hija 1.19 h ± 0.08 b'4 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium. Medda ta' eliminazzjoni medja simili dehret f'pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat ikkurati b'4 mg/kg u 2 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium (0.04-0.06 L/h/kg rispettivament). L-eliminazzjoni mill-awrina ta' padeliporfin f'individwi bnedmin b'saħħithom kienet baxxa ħafna (< 0.2 % tad-doża). Meta tiġi kkunsidrata l-massa molekulari tiegħu u l-eliminazzjoni baxxa ħafna tal-molekula mill-awrina, l-eliminazzjoni mill-ippurġar hija l-aktar rotta probabbli ta' eliminazzjoni fil-bniedem.

Anzjani

Kien hemm ftit wisq pazjenti li kellhom aktar minn 75 sena li ġew irreġistrati fl-istudji fejn ittiehed il-kejl farmakokinetiku, għalhekk mhuwiex magħruf jekk hemmx differenza f'dawn il-pazjenti akbar fl-età meta mqabbla ma' pazjenti ta' età ta' inqas minn 75 sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Linearità/nuqqas ta' linearità

F'individwi rġiel b'saħħithom, is- C_{max} intweriet li kienet lineari minn 1.25 mg/kg sa 15 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium, li tkopri l-medda terapewtika.

Effetti ta' kovarjati (covariates) fuq it-tagħrif farmakokinetiku

L-effetti tal-età, tal-piż u tar-razza ġew investigati f'voluntiera u f'pazjenti b'saħħithom.

Ir-riżultati tal-istudju tal-pop PK wera li l-età, ir-razza, l-istatus tas-saħħa u l-markaturi tal-funzjoni tal-fwied ma kellhomx probabbiltà li jkollhom impatt sostanzjali u bijoloġikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' TOOKAD.

Il-piż tal-ġisem tal-pazjenti (medda 60-120 kg) ippreżenta impatt żgħir fuq il-parametri tal-farmakokinetika ta' TOOKAD għal doži sa 5 mg/kg ta' padeliporfin di-potassium.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn doži ripetuti ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ittestjar *in vitro* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni identifika li padeliporfin għandu potenzjal baxx li jinduċi klastoġenicità meta illuminat minn raġġi ultravjola (UV, ultraviolet); dan jikkorrelata mal-mekkanizmu ta' azzjoni (formazzjoni ta' speċi ta' ossiġenu reattivi).

Padeliporfin intwera li huwa ċitotossiku fil-preżenza ta' irradjazzjoni UVA (*in vitro*) u ġie kkunsidrat fototossiku fil-fenek tal-Indi (*in vivo*).

Ma sarux studji b'padeliporfin dwar il-karċinoġenicità u dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

5 snin

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' TOOKAD wara r-rikostituzzjoni b'soluzzjoni ta' 5 % glukozju, fl-kunjett tiegħu, intweriet għal 8 sigħat f'15°C-25°C u f'5°C ± 3°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien kemm idum maħzun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet li jinżamm fih qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Taghrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett tal-ħġieġ kulur l-ambra tat-tip I, issiġillat b'tapp tal-gomma rbattut b'siġill tal-aluminju u mgħotti b'għatu tat-tip flip-off tal-plastik blu, li fih 183 mg padeliporfin.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett tal-ħġieġ kulur l-ambra tat-tip I, issiġillat b'tapp tal-gomma rbattut b'siġill tal-aluminju u mgħotti b'għatu tat-tip flip-off tal-plastik abjad, li fih 366 mg padeliporfin.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-preprazzjoni tas-soluzzjoni għandha ssir f'ambjent b'dawl baxx.

TOOKAD jiġi ppreparat billi t-trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jiġi rikostitwit b':

- 20 mL ta' soluzzjoni ta' 5 % glukozju għal TOOKAD 183 mg,
- 40 mL ta' soluzzjoni ta' 5 % glukozju għal TOOKAD 366 mg,

Il-kunjett għandu mbagħad jithallat bil-mod għal 2 minuti. Kull mL tas-soluzzjoni li tirriżulta se jkun fih 9.15 mg ta' padeliporfin. Il-kunjett għandu jithalla f'pożizzjoni wieqfa għal 3 minuti mingħajr ma jitkompla jithawwad jew jiċċaqlaq. Minhabba l-karatteristiċi fotosensitizzanti ta' TOOKAD, il-kontenut tal-kunjett imbagħad għandu jiġi ttrasferti f'siringa opaka li għandha tinżamm f'pożizzjoni wieqfa għal 3 minuti sabiex jiġi żgurat li kwalunkwe ragħwa tisparixxi. Għandhom jintużaw filtru ta' injezzjoni ta' 0.22 µm u tubu opak sabiex jingħata l-prodott mediċinali lill-pazjent. Għandu jiġi segwit il-maniġġar standard tas-siringi.

Is-soluzzjoni rikostitwita hija skura. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien kemm idum maħzun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet li jinżamm fih qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU/NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Novembru 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 26 ta' Settembru 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurta' (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel jitnieda TOOKAD f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kull aspett iehor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jżid l-għarfien u jipprovdi informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ċerti riskji identifikati importanti ta' padeliporfin, inkluż il-fotosensittività, u wkoll informazzjoni dwar l-għażliet terapewtiċi eżistenti (inkluż VTP ma' TOOKAD) għall-kura tat-tip tal-kanċer tal-prostata, il-benefiċċji, ir-riskji u l-inċertezi potenzjali ta' VTP ma' TOOKAD.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn TOOKAD jitqiegħed fis-suq, il-professionisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/l-persuni li jieħdu hsieb il-pazjent li huma mistennija jippreskrivu u jużaw TOOKAD ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Gwida ta' taghrif għall-pazjent
- Linja gwida għat-tabib

Il-Gwida ta' taghrif għall-pazjent dwar TOOKAD għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dwar l-għażliet terapewtiċi ezistenti (inkluż VTP ma'TOOKAD) għall-kura tat-tip tal-kanċer tal-prostata
- Informazzjoni dwar il-benefiċċji, ir-riskji u l-inċertezzi potenzjali ta' VTP ma'TOOKAD, inkluż: inċertezzi dwar il-benefiċċju dejjiemi ta' TOOKAD; inċertezzi dwar is-sigurtà fit-tul ta' TOOKAD u l-effikaċja/is-sigurtà ta' kwalunkwe kura ohra meħtieġa bħal prostatektomija radikali
- Informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi għal medicina u l-probabbiltà li jkollhom minnhom, inkluż: disfunzjoni erettili, inkontinenza tal-awrina, żamma tal-awrina/kontrazzjoni uretrali, u fotosensittività u l-htieġa li jiġu segwiti r-regoli sabiex jiproteġu lilhom infushom mid-dawl għal 48 siegħa wara l-proċedura.

Il-Linja gwida għat-tabib dwar TOOKAD għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- L-għażliet (inkluż VTP ma'TOOKAD) għall-kura tal-kanċer tal-prostata tiegħu u l-benefiċċji, ir-riskji u l-inċertezzi potenzjali ta' VTP ma'TOOKAD:
 - Sabiex tiddikjara li informazzjoni wara sentejn wara l-proċedura TOOKAD-VTP hija limitata u konsegwentement, data dwar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' TOOKAD-VTP bħalissa mhijiex disponibbli
 - Informazzjoni dwar l-effikaċja/is-sigurtà ta' kwalunkwe kura sussegwenti meħtieġa, bħal prostatektomija radikali, bħalissa hija nieqsa
- Tispjega x'tinvolvi l-proċedura VTP, inkluż il-htieġa li jiġu segwiti r-regoli sabiex jiproteġu lill-Pazjent mid-dawl għal 48 siegħa wara l-proċedura, minhabba l-effett fotosensitizzanti ta' TOOKAD u tipprovdi kopja tal-Fuljett ta' Taghrif ta' TOOKAD lill-Pazjent qabel il-proċedura VTP
- Tispjega x'effetti sekondarji jista' jstenna l-Pazjent u l-probabbiltà li jkollu minnhom
- Tispjega l-proċedura kif ukoll ir-riżultati dwar l-effikaċja u s-sigurtà relevanti ta' TOOKAD permezz ta' grafiċi sempliċi inklużi fil-Gwida ta' Taghrif għall-Pazjent.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, il-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jinvestiga aktar l-effikaċja fit-tul ta' TOOKAD u l-impatt tagħha fuq il-progressjoni tal-marda inkluż l-impatt potenzjali fuq l-effikaċja ta' terapija radikali sussegwenti f'pazjenti b'riskju baxx ta' kanċer tal-prostata (minbarra riskju baxx hafna) kif ukoll biex jikkarakterizza aktar is-sigurtà fit-tul ta' TOOKAD, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju ta' gruppi ta' osservazzjoni fit-tul ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata lokalizzat ta' riskju baxx unilaterali kkurati b'TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).	Sottomissjoni tar-riżultati finali tal-istudju: 30/06/2028

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 183 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 183 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 366 mg ta' padeliporfin (bħala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni
kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 366 mg ta' padeliporfin (bhala di-potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: Mannitol

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għal injezzjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1228/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni padeliporfin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu TOOKAD u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża TOOKAD
3. Kif għandek tuża TOOKAD
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen TOOKAD
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TOOKAD u għal xiex jintuża

TOOKAD huwa medicina li fiha padeliporfin (bħala potassium salt). Dan jintuża biex jikkura rġiel adulti li jkollhom kanċer tal-prostata lokalizzat ta' riskju baxx f'*lobe* wiehed biss, bl-użu ta' teknika li jisimha terapija Fotodinamika Mmirata lejn il-Vaskulari (Vascular-Targeted Photodynamic therapy - VTP). Il-kura ssir taht anestetiku ġenerali (medicini li jraqqduk biex jipprevjenu l-uġigh u l-iskumdità).

Jintużaw labar vojta (b'kanal minn ġewwa) biex jiddaħhlu l-fibri fil-post it-tajjeb fil-prostata. Meta jingħatalek, TOOKAD għandu jiġi attivat b'dawl laser li jixgħel fuq fibra li timmira d-dawl fuq il-kanċer. Imbagħad il-medicina attivata tikkawża l-mewt taċ-ċelluli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuża TOOKAD

TOOKAD m'għandux jintuża jekk

- Inti allergiku għal padeliporfin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- Inti għaddejt minn proċedura biex tikkura ipertrofija prostatika beninna (*benign prostatic hyperplasia*) inkluż Resezzjoni Transuretrali tal-Prostata (TURP - *Trans-Urethral Resection of the Prostate*).
- Inti qed tiehu jewhadt qabel xi kura għall-kanċer tal-prostata.
- Inti ġejt dijanjostikat bi problema bil-fwied li tissejjaħ kolestazi.
- Inti qed ikollok taħrix tal-mard infjammatorju tal-imsaren tar-rektum.
- Inti ma tistax tiehu anesteżija ġenerali jew tgħaddi minn proċeduri invażivi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

TOOKAD għandu jintuża biss minn personal imharreġ fil-proċedura ta' terapija VTP.

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk:

- Inti thoss xi irritazzjoni tal-ġilda jew problemi bil-vizta jew irritazzjoni tal-ghajnejn wara l-proċedura VTP.
- Inti tesperjenza diffikultajiet biex ikollok jew iżzomm erezzjoni.

- Inti thoss xi uġigh anormali wara l-proċedura VTP.
- Inti għandek storja ta' tidjiq tal-uretra jew problemi fil-fluss tal-awrina.
- Inti tgħaddi l-awrina b'mod involontarju wara l-proċedura VTP.
- Inti kellek marda infjammatorja attiva tal-imsaren jew xi kondizzjoni li tista' żżid ir-riskju li tikkawża konnessjoni anormali bejn ir-rektum u l-uretra (fistula rektouretrali).
- Inti għandek koagulazzjoni (tagħqid tad-demem) anormali.
- Inti għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqa jew jekk qed issegwi dieta b'ristrezzjoni tal-postassium.

Sa lllum, informazzjoni wara sentejn wara l-proċedura VTP hija limitata u għalhekk, bħalissa, m'hemm data disponibbli sabiex wiehed ikun jaf jekk il-benefiċċju ta' TOOKAD-VTP huwiex deġġiemi.

Jekk tkun teħtieġ aktar kura, bħalissa, hemm informazzjoni limitata dwar jekk TOOKAD-VTP jaffettwax ir-riżultati tal-effikaċja u tas-sigurtà ta' kuri oħra (bħal kirurgija biex titneħħa l-prostata jew radjoterapija).

Fotosensittività

Dawl qawwi jista' jikkawża reazzjonijiet tal-gilda u skumdità fl-għajnejn waqt li TOOKAD ikun fil-fluss tad-demem.

Għat-48 siegħa wara l-proċedura għandek tevita esponiment għal dawl tax-xemx dirett (inkluż mit-twieqi) u mis-sorsi kollha ta' dawl qawwi, kemm ġewwa kif ukoll barra. Dan jinkludi sodod għat-tixmix, skrins tal-monitors tal-kompjuters (ara l-prekawzjonijiet ta' hawn taht), u dawl ta' eżamijiet mediċi minn apparat mediku.

Il-kremi ta' protezzjoni mix-xemx ma jiproteġukx mit-tip ta' dawl (kwazi infra-red) li jista' jikkawża problemi wara l-proċedura.

Jekk thoss skumdità fil-gilda jew fl-għajnejn waqt li tkun qiegħed l-isptar, għandek tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek sabiex jitnaqqas il-livell tad-dawl u tittiehed aktar attenzjoni biex tiproteġik minn dawl artifiċjali u naturali.

L-ewwel 12 -il siegħa wara proċedura VTP

Wara l-proċedura, int għandek tilbes nuċċali protettiv u se tinzamm taht sorveljanza medika għal tal-inqas 6 sigħat f'kamra b'dawl imnaqqas.

It-tim mediku tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax titlaq mill-isptar dakinhar filgħaxija meta tingħata l-kura. Jaf ikollok bżonn tibqa' l-lejl jekk ma tkunx irkuprajt għalkollox mill-anestetiku ġenerali u skont il-kondizzjoni tiegħek.

Int għandek tibqa' taht kondizzjonijiet ta' dawl imnaqqas, mingħajr ma tesponi lill-gilda tiegħek jew lil għajnejk għad-dawl tax-xemx. Uża biss bozoz b'potenza massima ta' 60 watt (għal bozza tal-filament) jew ta' 6 watts (għal dawl LED), jew ta' 12-il watt (għal dawl fluworexxenti li juża ffit enerġija). Tista' tara t-telewixin minn distanza ta' 2 metri u, minn 6 sigħat wara l-proċedura, tista' tuża apparat elettroniku bħal smartphones, tablets u kompjuters. F'każ li jkollok bżonn tohroġ matul il-ġurnata, għandek tilbes ilbies protettiv u nuċċali ta' protezzjoni kbira biex tgħatti l-gilda tiegħek u għajnejk.

12-48 siegħa wara proċedura VTP

Tista' tohroġ barra matul il-ġurnata iżda f'partijiet dellija jew meta jkun sema mgħajjed bs-shab biss. Għandek tilbes ilbies skur u toqgħod attent biex tiproteġi idejk u wiċċek mix-xemx.

Meta jkunu għaddew 48 siegħa wara l-proċedura, tista' tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek u tista' tiġi espost għal dawl tax-xemx dirett.

L-ebda pazjent b'kondizzjonijiet sensitivi għad-dawl bħal porfirja, storja ta' sensitività għad-dawl tax-xemx, jew storja ta' dermatite fotosensittiva ma rċieva TOOKAD fl-istudji kliniċi. Madankollu,

id-durata qasira tal-azzjoni ta' TOOKAD tfisser li r-riskju ta' fotosensittività miżjuda huwa mistenni li jkun baxx jekk il-prekawzjonijiet kontra esponiment għad-dawl jiġu segwiti b'mod strett.

Jista' jkun hemm riskju addizzjonali ta' fotosensittività tal-ghajnejn f'pazjenti li rċievew terapija kontra VEGF ġol-ghajnejn (medicini li jintużaw biex jipprevjenu t-tkabbir ta' važi tad-demmi ġodda). Jekk inti rċievejt terapija VEGF qabel, għandek toqgħod aktar attent li tipproteġi ghajnejk mid-dawl għal 48 siegħa wara injezzjoni ta' TOOKAD. L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' VEGF sistemici mhux rakkomandat ma' TOOKAD.

Ara wkoll taht "Medicini oħra u TOOKAD" għal medicini fotosensitizzanti.

Diffikultajiet biex ikollok jew iżzomm erezzjoni

Ftit wara l-proċedura huma possibbli xi diffikultajiet biex ikollok jew iżzomm erezzjoni u dawn jistgħu jdumu għal aktar minn 6 xhur.

Riskju ta' ħsara hdejn il-glandola tal-prostata

Minhabba li l-fibri li jgħorru d-dawl iridu jiddaħħlu b'tali mod li l-lobe shiħ tal-glandola tal-prostata jiġi espost, huwa possibbli li ssir xi ħsara fuq barra tal-prostata. Normalment dan ikun biss ix-xaħam madwar il-prostata u mhux importanti iżda organi viċin bħall-bużżieqa tal-awrina u r-rektum jistgħu jiġu potenziżjalment affettwati. Dan normalment jista' jiġi evitat b'ippjanar b'attenzjoni iżda jekk isehh, hemm riskju ta' konnessjoni anormali li tiffurma bejn ir-rektum u l-bużżieqa tal-awrina jew il-ġilda. Dan huwa rari ħafna.

Problema assoċjata mal-uretra

Jekk għandek storja ta' tidjiq tal-uretra jew problemi bil-fluss tal-awrina, il-kura tista' żżid ir-riskju ta' fluss baxx u żamma tal-awrina.

Inkontinenza tal-awrina

Ġiet osservata inkontinenza tal-awrina li damet żmien qasir li tista' tirriżulta minn infezzjoni fl-apparat tal-awrina jew minn urġenza li tiġi kkawżata minn irritazzjoni lill-uretra minhabba l-proċedura. Il-kondizzjoni titjeb waħidha jew b'kura tal-infezzjoni.

Mard infjammatorju attiv tal-imsaren

Jekk kellek mard infjammatorju attiv tal-imsaren jew xi kondizzjoni li tista' żżid ir-riskju ta' konnessjoni anormali bejn ir-rektum u l-uretra (fistula rektouretrali), il-kura għandha tingħata biss wara valutazzjoni b'attenzjoni.

Koagulazzjoni anormali

Il-pazjenti b'koagulazzjoni anormali jista' jkollhom fsada eċċesiva dovuta għall-inserzjoni tal-labar meħtieġa biex jippożizzjonaw il-fibri li jiggwidaw id-dawl laser. Dan jista' jikkawża wkoll tbenġil, demm fl-awrina u/jew uġiġh lokali. Il-koagulazzjoni anormali mhijiex mistennija li taffettwa kemm taħdem tajjeb il-kura; madankollu, huwa rakkomandat li medicini li jaffettwaw il-koagulazzjoni jitwaqqfu qabel u għall-perjodu immedjat wara l-proċedura VTP.

Ara wkoll taht "Medicini oħra u TOOKAD" għall-effetti tal-antikoagulanti u tal-medicini kontra l-pjastrini (*patelets*).

Pazjenti fuq dieta ta' potassium kkontrollat

Din il-medicina fiha l-potassium. B'mod generali, id-doża ta' TOOKAD fiha inqas minn 1 mmol (39 mg) potassium, jiġifieri essenzjalment "ħieles mill-potassium". Madankollu, pazjenti li jiżnu aktar minn 115-il kg se jirċievu aktar minn 1 mmol potassium. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fi-funzjoni tal-kliewijew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta u fejn zieda fil-potassium fis-serum tiġi kkunsidrata ta' ħsara.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti ta' età ta' inqas minn 18-il sena.

Mediċini ohra u TOOKAD

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, inkluż mediċini miksubin mingħajr riċetta. Xi mediċini (b' mod partikolari xi mediċini li jiffotosensitizzaw jew li jaffettwaw il-koagulazzjoni) jistgħu jinteraġixxu ma' TOOKAD u għandhom jitwaqqfu qabel jintuża TOOKAD. Int tista' tkun ukoll meħtieġ li ma tihux ċerti mediċini għal diversi jiem wara l-proċedura VTP. It-tabib tiegħek se jirrakkomanda wkoll x' mediċini jistgħu jiġu sostitwiti fejn xieraq u meta dawn il-mediċini jistgħu jinbdew mill-ġdid wara l-proċedura VTP.

It-tipi ta' mediċini li ġejjin jistgħu jkunu daww li t-tabib tiegħek se jirrakkomandalek li twaqqaf temporanjament:

Mediċini b'effett potenzjalment fotosensitizzanti

- Ċerti antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni (tetracyclines, sulphonamides, quinolones).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jikkuraw kondizzjonijiet psikjatriċi (phenothiazines).
- Ċerti mediċini li jintużaw fid-dijabete tat-tip II (sulphonamides ipoglicemiċi).
- Ċerti mediċini li jintużaw għall-pressjoni baxxa, edema, insufficjenza tal-qalb jew insufficjenza tal-kliewi (dijuretici thiazide).
- Mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet fungali (griseofulvin).
- Mediċina li tintuża biex tikkura aritmija kardijaka (amiodarone).

Dawn il-mediċini għandhom jitwaqqfu tal-inqas 10 jiem qabel il-proċedura b'TOOKAD, u għal tal-inqas 3 jiem wara l-proċedura, jew jiġu sostituti b'kuri ohra mingħajr karatteristiċi fotosensitizzanti. Jekk ma jkunx possibbli li titwaqqaf mediċina fotosensitizzanti (bħal amiodarone), tista' sseħh sensitività miżjuda, jista' jkollok bżonn tipproteġi ruħek minn esponiment għal daww dirett għal perjodu itwal.

Antikoagulanti (mediċini li jipprevjenu l-koagulazzjoni tad-demem)

Dawn il-mediċini (eż. acenocoumarol, warfarin) għandhom jitwaqqfu tal-inqas 10 jiem qabel il-proċedura VTP b'TOOKAD.

Aġenti kontra l-pjastrini (mediċini li jnaqqsu l-aggregazzjoni (it-twaħħil) tal-pjastrini fid-demem u jnaqqsu l-koagulazzjoni)

Dawn il-mediċini (eż. aċidu aċetilsaliciliku) għandhom jitwaqqfu tal-inqas 10 jiem qabel il-proċedura VTP b'TOOKAD u jinbdew mill-ġdid tal-inqas 3 jiem wara l-proċedura.

Mediċini ohra li jistgħu jinteraġixxu ma' TOOKAD

L-użu ta' mediċini bħal repaglinide, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, glyburide għandu jiġi evitat dakinar tal-ghoti ta' TOOKAD u għal tal-inqas 24 siegħa wara l-ghoti.

Kontraċezzjoni

Inti jew is-sieħba tiegħek jew it-tnejn li intom għandkom tużaw forma effettiva ta' kontroll tat-twelid biex tipprevjeni lis-sieħba tiegħek milli toħroġ tqila għal 90 jum wara l-proċedura VTP. Iċċekkja mat-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontroll tat-twelid li għandek tuża u kemm għandek iddum tużahom. Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila fi żmien tliet xhur mill-kura tiegħek, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Tqala u treddigh

TOOKAD mhux indikat għall-kura tan-nisa.

Sewqan u thaddim ta' magni

TOOKAD m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, peress li l-proċedura tinkludi anestezija ġenerali, m'għandekx twettaq kompiti kumplessi bħal li ssuq jew tuża magni sa 24 siegħa wara li jintuża anestetiku ġenerali.

3. Kif għandek tuża TOOKAD

TOOKAD huwa ristrett għal użu fi sptar biss. Dan għandu jintuża biss minn personal imħarreg fil-proċedura ta' terapija VTP.

Doża

Id-doża rakkomandata ta' TOOKAD hija ta' doża waħda ta' 3.66 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem, injettata go vina. Kull injezzjoni ddum 10 minuti.

Għal istruzzjonijiet għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-rikostituzzjoni ta' TOOKAD qabel l-injezzjoni, ara "Rikostituzzjoni ta' TOOKAD trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni".

Se jiġi kkurat biss il-*lobe* li fih il-kanċer. Mhumiex rakkomandati proċeduri VTP addizzjonali tal-prostata.

Il-proċedura VTP

Il-jum ta' qabel u fil-bidu tal-proċedura VTP, issir preparazzjoni tar-rektum sabiex jitnaddaf. It-tabib tiegħek jista' jippreksrivilek antibijotiċi biex jipprevjenu infezzjoni u inibituri alfa (*alpha blockers* - medicini mogħtija biex jipprevjenu diffikultajiet meta tghaddi l-awrina). Qabel il-proċedura VTP, inti se tingħata anestetiku ġenerali biex iraqgdek. Fibri li jgħorru d-dawl laser jiddaħħlu fil-glandola tal-prostata billi jintużaw labar vojta b'kanal go fihom. TOOKAD jiġi attivat immedjatament wara l-injezzjoni permezz ta' dawl li jixgħel fil-fibri minn apparat tal-laser imqabbad.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Barra minn hekk, id-dhul tal-labar fil-glandola tal-prostata u d-dhul tal-katiter tal-awrina għall-proċedura jista' jkun assoċjat ma' effetti sekondarji ulterjuri.

Jistgħu jseħhu effetti sekondarji possibbli b'TOOKAD u bil-proċedura VTP.

Jekk ikollok xi effett sekondarju minn ta' hawn taht, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament:**

- Żamma tal-awrina (ma tkunx tista' tghaddi l-awrina). Fil-ftit jiem wara l-proċedura VTP, xi pazjenti jista' jkollhom diffikultajiet (fluss baxx minhabba tidjiq tal-uretra) jew ma jkunux jistgħu jgħaddu l-awrina. Dan jista' jhehtieg li jiddaħħal kateter ġol-bużżieqa tal-awrina tiegħek minn ġol-pene u l-kateter se jibqa' hemm għal ftit jiem jew ġimgħat biex inehhi l-awrina.
- Jistgħu jseħhu deni, uġigh u nefha tal-parti tal-operazzjoni wara l-proċedura. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina, fil-prostata jew fis-sistema ġenitali. F'dan il-każ, inti għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek peress li jista' jkollok bżonn analiżi ulterjuri tad-demmi jew tal-awrina u kura bl-antibijotiċi. Dawn l-infezzjonijiet normalment jiġu kkurati faċilment.

Barra mill-effetti sekondarji mnizzlin preċedement, jistgħu jseħhu effetti sekondarji oħra.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Problemi biex tghaddi l-awrina jew uġigh meta tagħmel dan (inkluż uġigh jew skumdità meta tghaddi l-awrina, uġigh fil-bużżieqa tal-awrina, il-htiega li tghaddi l-awrina b'mod urġenti jew aktar ta' spiss jew billejl, tghaddi l-awrina b'mod involontarju).
- Problemi sesswali (inkluż diffikultà biex ikollok jew iżzomm erezzjoni, nuqqas ta' eġakulazzjoni, nuqqas ta' aptit jew uġigh waqt l-att sesswali),
- Demmi fl-awrina (ematurja),

- Uġiġh perineali inkluż tbengiġ fil-ġilda, tbengiġ hdejn fejn jiddaħhlu l-labar fil-prostata, uġiġh u sensitività,
- Uġiġh u skumdità ġenitali (infjammazzjoni tat-testikoli jew tal-epididymis, uġiġh minħabba infjammazzjoni jew fibrozi tal-prostata).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Skumdità anorettali (skumdità hdejn l-anus jew eżatt ġol-anus), murliti (piles), proktalġja (uġiġh fil-parti anali),
- Problemi bl-imsaren (inkluż dijarea jew meta xi drabi tgħaddi l-ippurgar f'postijiet oħra minbarra t-tojlit).
- Uġiġh ġenerali jew muskoluskeletriku (uġiġh fil-muskoli/fl-ġhadam, uġiġh fit-tarf tad-dirġhajj/tar-riġlejn, uġiġh fid-dahar jew fsada fil-ġogi).
- Ematospermja (preżenza tad-demmm fil-eġakulazzjoni).
- Pressjoni tad-demmm għolja.
- Żieda fil-lipidi fid-demmm, żieda fil-lactate dehydrogenase, żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demmm, żieda fil-creatine phosphokinase, tnaqqis fil-potassium, żieda fil-antiġen speċifiku għall-prostata (PSA, prostatic specific antigen).
- Reazzjoni tal-ġilda, eritema (ħmura), raxx, nixfa, ħakk, depigmentazzjoni (telf ta' kulur).
- Testijiet tad-demmm anormali relatati mal-koagulazzjoni.
- Skumdità fil-parti addominali.
- Gheja

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Sturdament, waqgħa,
- Uġiġh ta' ras,
- Disturb sensorju, formikazzjoni (thoss bħal insetti mixjin fuq jew taht il-ġilda).
- Irritazzjoni tal-ġhajnejn, fotofobija (intolleranza għad-dawl).
- Dispnea tal-isforz (qtuġh ta' nifs eċċessiv waqt jew wara l-eżerċizzju).
- Disturb fil-burdata.
- Tnaqqis fil-piż.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TOOKAD

Inti mhux se jkollok bżonn taħzen din il-medicina. Din il-medicina tinħazen taht ir-responsabbiltà tal-ispeċjalista.

L-informazzjoni li ġejja qed tingħata biss għall-ispeċjalista.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta forma ta' arma wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2°C-8°C).

Aħzen fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mill-umdità.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu r-rekwiziti lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TOOKAD

- Is-sustanza attiva hi padeliporfin.
Kull kunjett ta' TOOKAD 183 mg fih 183 mg ta' padeliporfin (bhala potassium salt).
Kull kunjett ta' TOOKAD 366 mg fih 366 mg ta' padeliporfin (bhala potassium salt).
1 mL ta' soluzzjoni rikostitwita fih 9.15 mg ta' padeliporfin.
- L-ingredjent l-iehor huwa mannitol.

Kif jidher TOOKAD u l-kontenut tal-pakkett

TOOKAD huwa trab skur għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kull kartuna ta' TOOKAD 183 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fiha kunjett tal-ħġieg kulur l-ambra b'għatu blu.

Kull kartuna ta' TOOKAD 366 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni fiha kunjett tal-ħġieg kulur l-ambra b'għatu abjad.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'<{XX/SSSS}>.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss huwa mahsub biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Rikostituzzjoni ta' TOOKAD trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Is-soluzzjoni għandha tigi ppreparata f'ambjent b'dawl baxx minhabba l-karatteristiċi fotosensitizzanti tal-medicina.

1. Irrikostitwixxi s-soluzzjoni billi zzid:
 - għal TOOKAD 183 mg: **20 mL** ta' soluzzjoni ta' 5 % glukozju fil-kunjett li fih it-trab;
 - għal TOOKAD 366 mg: **40 mL** ta' soluzzjoni ta' 5 % glukozju fil-kunjett li fih it-trab;
2. Ħallat il-kunjett bil-mod għal 2 minuti. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni hija ta' 9.15 mg/mL.
3. Ħalli l-kunjett joqgħod f'pożizzjoni vertikali għal 3 minuti mingħajr ma tkompli thawdu jew iċċaqalqu.
4. Ittrasferixxi l-kontenut tal-kunjett f'siringa opaka.
5. Ħalli s-siringa opaka toqgħod f'pożizzjoni vertikali għal 3 minuti sabiex tiżgura li r-ragħwa tisparixxi.

6. Poġġi filtru ta' injezzjoni ta' 0.22 μm fuq is-siringa.
7. Qabbad tubu opak mal-filtru.

Is-soluzzjoni rikostitwita għall-infużjoni hija skura.

Illuminazzjoni għall-fotoattivazzjoni ta' TOOKAD

TOOKAD jiġi attivat lokalment immedjatament wara l-injezzjoni permezz ta' dawl laser b'753 nm li jitwassal permezz ta' fibri ottiċi interstizjali minn apparat tal-laser b'potenza ta' 150 mW/cm ta' fibra, li jwasslu enerġija ta' 200 J/cm matul 22 minuta u 15-il sekonda.

L-ippjanar tal-pożizzjoni tal-fibri ottiċi għandu jsiru fil-bidu tal-proċedura bl-użu tas-software ta' gwida għall-kura. Waqt il-proċedura, il-fibri ottiċi jintgħażlu u jiġu ppożizzjonati b'mod transperineali fil-glandola tal-prostata taħt gwida tal-ultrasound sabiex jinkiseb Indiċi tad-Densità tad-Dawl (LDI) ≥ 1 fit-tessut fil-mira.

Kondizzjonijiet ta' hażna

Ahżen fi friġġ (2°C-8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara rikostituzzjoni b'soluzzjoni ta' 5 % glukozju fil-kunjett tiegħu, l-istabbiltà kimika u fizika ta' TOOKAD intweriet għal 8 sigħat f'15°C-25°C u f'5°C \pm 3°C. Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien kemm idum mahżun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet li jinżamm fih qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.