

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TOOKAD 183 mg prašek za raztopino za injiciranje

TOOKAD 366 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TOOKAD 183 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 183 mg padeliporfina (v obliki dikalijeve soli).

TOOKAD 366 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 366 mg padeliporfina (v obliki dikalijeve soli).

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 9,15 mg padeliporfina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Prašek je liofilizat temne barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TOOKAD je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov, obolelih za unilateralnim, nizko tveganim adenokarcinomom prostate, za katerega še niso prejeli zdravljenja, pri katerih je pričakovana življenjska doba ≥ 10 let in pri katerih je ugotovljeno naslednje:

- klinični stadij T1c ali T2a;
- ocena po Gleasonu ≤ 6 , na podlagi strategij biopsije visoke ločljivosti;
- PSA ≤ 10 ng/ml;
- trije pozitivni stebrički rakastega tkiva z najdaljšo dolžino stebrička rakastega tkiva 5 mm v katerem koli stebričku ali 1-2 pozitivna stebrička rakastega tkiva s prisotnostjo rakastega tkiva, ki je v katerem koli stebričku ≥ 50 % v kateremkoli stebričku, ali gostota PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba zdravila TOOKAD je omejena izključno na bolnišnice. Zdravilo lahko uporablja le osebje, ki je usposobljeno za postopek žilno ciljanega fotodinamičnega zdravljenja (VTP-Vascular-Targeted Photodynamic therapy–).

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila TOOKAD je en sam odmerek padeliporfina 3,66 mg/kg.

Zdravilo TOOKAD se daje kot del fokalnega zdravljenja s postopkom VTP. Postopek VTP se izvaja pod vplivom splošnega anestetika po rektalni pripravi. Zdravnik lahko po lastni presoji predpiše profilaktične antibiotike in zaviralce alfa.

Ponovno zdravljenje istega režnja ali zaporedno zdravljenje režnja prostate na nasprotni strani nista priporočljivi (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov. Pri bolnikih z okvaro jeter je pričakovana povečana in/ali podaljšana izpostavljenost padeliporfinu. Posebnih priporočil za odmerke ni mogoče podati. Pri bolnikih z resno okvaro jeter je treba zdravilo **TOOKAD** uporabljati previdno.

Zdravilo **TOOKAD** je kontraindicirano pri bolnikih, pri katerih je bila diagnosticirana holestaza (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Zdravilo **TOOKAD** se minimalno izloča skozi ledvice, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerka.

To zdravilo vsebuje kalij, kar je treba upoštevati (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri tej populaciji odmerka ni treba posebej prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Uporabe zdravila **TOOKAD** za zdravljenje nizko tveganega raka prostate pri pediatrični populaciji ni relevantna.

Način uporabe

Zdravilo **TOOKAD** je namenjeno intravenski uporabi. Za navodila glede rekonstitucije zdravila **TOOKAD** pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

*Osvetlitev za fotoaktivacijo zdravila **TOOKAD***

Raztopina se daje z intravensko injekcijo v trajanju 10 minut. Takoj zatem se prostata za 22 minut in 15 sekund osvetli z lasersko svetlobo valovne dolžine 753 nm, ki prihaja iz intersticijskih optičnih vlaken laserske naprave z močjo 150 mW/cm na vlakno, ki dovaja energijo 200 J/cm.

Položaj optičnih vlaken je treba s programsko opremo za usmerjanje zdravljenja nastaviti na začetku postopka. Med postopkom se število in dolžina optičnih vlaken izbereta glede na obliko in velikost prostate, s pomočjo ultrazvočnega usmerjanja pa se optična vlakna transperinealno namestijo v prostato, tako da se v ciljnem tkivu doseže indeks gostote svetlobe (Light Density Index – LDI) ≥ 1 . Pri bolnikih, pri katerih ni mogoče doseči indeksa LDI ≥ 1 , se zdravljenje ne sme izvajati (glejte poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kakršni koli predhodni posegi na prostati, pri katerih bi se lahko poškodovala notranja mišica zapiralka sečnice, vključno s transuretralno resekcijo prostate (TURP) pri benigni hipertrofiji prostate.

Trenutno ali predhodno zdravljenje raka prostate.

Bolniki, pri katerih je bila diagnosticirana holestaza.

Trenutno poslabšanje rektalne vnetne črevesne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Kakršno koli zdravstveno stanje, zaradi katerega dajanje splošnih anestetikov ali invazivni postopki niso mogoči.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Lokalizacija tumorja

Pred zdravljenjem je treba s strategijami biopsije z visoko ločljivostjo, ki temeljijo na obstoječih dobrih praksah, kot so multiparametrične strategije na podlagi MRI ali postopki biopsije na podlagi predloge, natančno določiti mesto tumorja in ga potrditi kot unilateralnega.

Sočasno zdravljenje obeh režnjev prostate je bilo v kliničnih študijah povezano s slabšim izidom in se ne sme izvajati.

Za določanje učinkovitosti in varnosti ponovne izvedbe postopka TOOKAD-VTP so pri neustreznih bolnikih opravili ponovno zdravljenje režnja na isti strani ali zaporedno zdravljenje režnja na nasprotni strani.

Spremljanje po postopku TOOKAD-VTP

Podatki o biopsiji za obdobje po zdravljenju z zdravilom TOOKAD, daljše od dveh let, so omejeni, zato dolgoročna učinkovitost ni ugotovljena. Pri kontrolni biopsiji zdravljenega režnja je bil po 12 in 24 mesecih odkrit rezidualni tumor, ki je bil običajno zunaj zdravljene prostornine, občasno pa znotraj območja nekroze.

Podatki o dolgoročnih izidih in morebitnih posledicah lokalnega brazgotinjenja po zdravljenju z zdravilom TOOKAD pri napredovanju bolezni so omejeni.

Zaenkrat so dokazali, da postopek TOOKAD-VTP odloži potrebo po radikalnem zdravljenju in z njim povezano toksičnost. Za ugotavljanje, ali bo postopek TOOKAD-VTP pri določenem deležu bolnikov kurativen, bo potrebno daljše spremljanje.

Po opravljenem postopku TOOKAD-VTP je treba pri bolnikih izvesti digitalni rektalni pregled (DRE Digital Rectal Examination), spremljati pa je treba tudi njihovo raven PSA v serumu, vključno z oceno dinamike PSA (podvojitveni čas PSA in hitrost PSA). Za oceno dinamike PSA (podvojitvenega časa PSA in hitrosti PSA) je treba raven PSA preverjati vsake 3 mesece v obdobju prvih dveh let po opravljenem postopku VTP in nato vsakih 6 mesecev. Priporočljivo je vsaj enkrat letno opraviti digitalni rektalni pregled (DRE), če je klinično upravičeno, pa pogosteje. Dve do štiri leta in sedem let po postopku VTP je priporočljiva rutinska biopsija, na podlagi klinične ocene/ocene PSA pa še dodatne biopsije. Za boljše odločanje je mogoče uporabiti mpMRI, ki pa zaenkrat ne more nadomestiti biopsije. Pri pozitivnih biopsijah je treba bolnikom, pri katerih je presežen prag za nizko tvegano bolezen (npr. pri katerih je GS > 6 in pri katerih je število pozitivnih stebričkov > 3 ali pa je dolžina katerega koli posameznega stebrička >5 mm), priporočiti radikalno zdravljenje.

Radikalno zdravljenje po postopku VTP

Varnost in učinkovitost naknadnega radikalnega zdravljenja (operacije ali obsevanja) nista zagotovljeni. Informacije o varnosti in učinkovitosti radikalne prostatektomije po postopku TOOKAD-VTP, ki so na voljo, so omejene. Pri majhni seriji kirurških operacij so poročali o tumorjih T3, pozitivnih robovih in impotenci. V 24 mesecih ključne evropske študije III. faze noben bolnik po postopku TOOKAD-VTP ni bil radikalno zdravljen z obsevanjem.

Preobčutljivost na svetlobo

Če po zdravljenju s postopkom TOOKAD-VTP pride do izpostavitve svetlobi, obstaja tveganje preobčutljivosti kože in oči na svetlobo.

Za zmanjšanje tveganja poškodb kože in oči je pomembno, da vsi bolniki v 48 urah po postopku upoštevajo spodaj navedene previdnostne ukrepe v zvezi s svetlobo.

Bolniki se morajo izogibati izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi (tudi svetlobi, ki prodira skozi okna) in vsem močnim virom svetlobe v notranjih prostorih in na prostem. To v 48 urah po postopku VTP vključuje solarije, bleščeče računalniške zaslone in luči za medicinske preiskave, kot so oftalmoskopi, otoskopi in oprema za endoskopijo.

Kreme za zaščito pred soncem ne varujejo pred svetlobo z valovno dolžino blizu infrardečega spektra in zato ne zagotavljajo zadostne zaščite.

Če bolnik med hospitalizacijo poroča o nelagodnih občutkih na koži ali v očeh, zmanjšajte osvetljenost ter posebej pazite na to, da bolnika zaščitite tako pred umetno kot tudi naravno svetlobo.

Prvih 12 ur po postopku VTP

Bolnik mora nositi zaščitna očala in biti pod zdravniškim nadzorom v sobi s pridušeno svetlobo vsaj 6 ur.

Zdravnik lahko po lastni presoji bolnika odpusti zvečer istega dne.

Bolnik mora ostati v okolju s pridušeno svetlobo, brez kakršne koli neposredne izpostavljenosti kože ali oči dnevni svetlobi. Uporablja lahko le žarnice z močjo največ 60 vatov ali enakovredno močjo (tj. 6 vatov pri lučeh LED, 12 vatov pri fluorescentnih nizkoenergijskih lučeh).

Bolnik lahko gleda televizijo z razdalje dveh metrov, po šestih urah pa lahko uporablja elektronske naprave, kot so pametni telefoni ter tablični in osebni računalniki. Če mora bolnik podnevi oditi ven, mora nositi zaščitna oblačila in očala z visoko stopnjo zaščite, da zavaruje svojo kožo in oči.

12–48 ur po postopku VTP

Bolnik se lahko podnevi zadržuje zunaj, vendar le v senci ali takrat, ko je oblačno. Nositi mora temna oblačila in biti pazljiv pri izpostavljanju rok in obraza soncu.

Bolnik se lahko vrne k običajnim dejavnostim in prenaša neposredno sončno svetlobo, ko preteče 48 ur po postopku.

V kliničnih študijah noben bolnik, pri katerem je bil prisoten fotosenzitivni dermatitis ali kožne bolezni, kot je porfirija, ali pa je imel anamnezo občutljivosti na sončno svetlobo, ni prejel zdravila TOOKAD. Toda zaradi kratkotrajnega delovanja zdravila TOOKAD naj bi bilo tveganje povečane fototoksičnosti po pričakovanjih nizko, pod pogojem, da ti bolniki strogo upoštevajo previdnostne ukrepe izogibanja svetlobi.

Pri bolnikih, ki so prejeli intraokularno zdravljenje proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF), lahko obstaja dodatno tveganje preobčutljivosti oči na svetlobo. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni proti VEGF, morajo 48 ur po vbrizganju zdravila TOOKAD še posebej skrbno varovati oči pred svetlobo. Sočasna uporaba sistemskih zaviralcev VEGF in zdravila TOOKAD ni priporočljiva.

Za medsebojno delovanje z zdravili, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo glejte poglavje 4.5.

Eretilna disfunkcija

Eretilna disfunkcija se lahko pojavi, tudi če ni prišlo do radikalne prostatektomije.

Določena stopnja erektilne disfunkcije se lahko pojavi kmalu po postopku in lahko traja več kot 6 mesecev (glejte poglavje 4.8).

Ekstraprostatična nekroza

V periprostatični maščobi se lahko pojavi ekstraprostatična nekroza, ki ni povezana s kliničnimi simptomi.

Do čezmerne ekstraprostatične nekroze je prišlo zaradi nepravilnega umerjanja laserja ali namestitve svetlobnih vlaken (glejte poglavje 4.8). Zato obstaja potencialno tveganje za poškodbe sosednjih struktur, kot sta mehur in/ali rektum, ter razvoj rektouretralne ali zunanje fistule. V enem primeru se je zaradi nepravilne namestitve vlaken pojavila urinarna fistula.

Za zmanjševanje tveganja klinično pomembne ekstraprostatične nekroze je treba opremo pazljivo umerjati, uporabljati pa je treba tudi programsko opremo za usmerjanje zdravljenja.

Zastajanje urina/striktura sečnice

Pri bolnikih z anamnezo strikture sečnice ali s težavami pri pretoku urina se po postopku TOOKAD-VTP lahko poveča tveganje za nezadosten pretok in zastajanje urina. Zastajanje urina takoj po postopku je bilo pripisano prehodnemu edemu prostate in v glavnem je bila potrebna le kratkotrajna ponovna kateterizacija.

Nezadosten pretok zaradi strikture sečnice se je pojavil nekaj mesecev po postopku. V določenih primerih so izbokline kazale na to, da je stenoza povzročila urinska kateterizacija. V drugih primerih je stenoza sečnice lahko zapoznena posledica nekroze, sprožene s postopkom TOOKAD-VTP.

Pri bolnikih, ki so že prej imeli stenozo, po postopku TOOKAD-VTP obstaja tveganje za poslabšanje stenoz, čeprav so bili takšni bolniki izključeni iz kliničnih študij (glejte poglavje 4.8).

Urinska inkontinenca

Tveganje za poškodbe mišice zapiralke je mogoče zmanjšati s pazljivim načrtovanjem namestitve vlaken s programsko opremo za usmerjanje zdravljenja. Pri bolniku, pri katerem je bila predhodno opravljena transuretralna prostatektomija (TURP), so opazili resno dolgotrajno urinsko inkontinenco. Tega dogodka niso šteli za povezanega z napačnim postopkom, ampak s predhodno poškodbo notranje mišice zapiralke sečnice zaradi TURP. Postopek TOOKAD-VTP je kontraindiciran pri bolnikih s kakršnimi koli predhodnimi posegi na prostati, pri katerih je bila notranja mišica zapiralke sečnice morda poškodovana, vključno s transuretralno resekcijo prostate (TURP) zaradi benigne hipertrofije prostate (glejte poglavje 4.3).

Vnetna črevesna bolezen

Postopek TOOKAD-VTP se lahko pri bolnikih z anamnezo aktivne rektalne vnetne črevesne bolezni ali katere koli bolezni, ki lahko poveča tveganje za nastanek rektouretralne fistule, uporabi le po temeljiti klinični oceni (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z nenormalnim strjevanjem krvi

Pri bolnikih z nenormalnim strjevanjem krvi lahko zaradi vstavljanja igel, potrebnih za namestitev svetlobnih vlaken, pride do čezmerne krvavitve. To lahko povzroči tudi podplutbe, hematurijo in/ali lokalno bolečino. Ni pričakovati, da bi zamik pri strjevanju krvi zmanjšal učinkovitost zdravljenja s postopkom TOOKAD-VTP, vendar je priporočljivo, da se medicinske izdelke, ki vplivajo na strjevanje, preneha uporabljati pred postopkom VTP in takoj po njem (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija

To zdravilo vsebuje kalij in v splošnem bo odmerek (3,66 mg/kg) manjši od 1 mmol (39 mg), tj. pravzaprav „brez kalija“. Vendar bo pri bolnikih, težjih od 115 kg, ta količina presežena. To je treba upoštevati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija, pri katerih bi povečanje kalija v serumu veljalo za škodljivo (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Prenašalci OATP1B1 in OATP1B3

Študije *in vitro* napovedujejo, da za zdravilo TOOKAD v terapevtskih koncentracijah ni verjetno, da bi zaviralo encime citokroma P450, lahko pa bi zaviralo prenašalce OATP1B1 in OATP1B3 (glejte poglavje 5.2).

Obseg medsebojnega delovanja ni bil klinično preučevan, vendar prehodnega povečanja plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov OATP1B1 in OATP1B3 ni mogoče izključiti. Uporabi zdravil, ki so substrati prenašalcev OATP1B1 ali OATP1B3 (repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan, gliburid), pri katerih so opazili resne neželene učinke, odvisne od koncentracije, se je treba izogibati na dan dajanja infuzije zdravila TOOKAD in vsaj 24 ur po dajanju. Sočasno dajanje je treba izvesti previdno in priporočljivo je natančno spremljanje.

Zdravila, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo

Z uporabo zdravil, ki lahko povzročajo preobčutljivost na svetlobo (kot so tetraciklini, sulfonamidi, kinoloni, fenotiazini, sulfonilsečninske hipoglikemične učinkovine, tiazidni diuretiki, griseofulvin ali amjodaron), je treba prenehati vsaj 10 dni pred postopkom z zdravilom TOOKAD in jih ne uporabljati vsaj 3 dni po postopku ali pa jih zamenjati z drugimi zdravilji, ki ne povzročajo preobčutljivosti na svetlobo. Če prenehanje uporabe zdravil, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo (kot je amjodaron), ni mogoče, je treba bolniku povedati, da lahko pride do povečane občutljivosti na svetlobo in da se bo moral morda dlje časa varovati pred izpostavljenostjo neposredni svetlobi (glejte poglavje 4.2).

Antikoagulanti in antitrombotiki

Z uporabo antikoagulantnih zdravil in zdravil, ki zmanjšujejo agregacijo trombocitov (npr. acetilsalicilne kisline), je treba prenehati 10 dni pred postopkom z zdravilom TOOKAD. Zdravila, ki preprečujejo ali zmanjšujejo agregacijo trombocitov, se ne smejo uporabljati vsaj 3 dni po postopku.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija

Če ima bolnik spolne odnose z ženskami, ki lahko zanosijo, mora on in/ali njegova partnerka uporabljati učinkovito obliko kontracepcije za preprečitev zanositve v obdobju 90 dni po postopku VTP.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo TOOKAD ni indicirano za zdravljenje žensk.

Plodnost

Preskušanje padeliporfina glede reproduktivne toksičnosti in vpliva na plodnost ni bilo izvedeno. Vendar so pri živalih opazili vse stopnje spermatogeneze. Pri enem od samcev z vakuolizacijo, ki je prejemal visok odmerek, je bila zabeležena tudi minimalna degeneracija semenskega epitelijskega. Vse te spremembe so bile ocenjene kot naključne in verjetno povezane s postopkom intravenskega dajanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TOOKAD nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa postopek vključuje splošno anestezijo, bolniki 24 ur po uporabi splošnega anestetika ne smejo izvajati zapletenih opravil, kot sta vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih študijah II. in III. faze, so bile bolezni ledvic in sečil ter motnje reprodukcije: disurija (25,1 %), erektilna disfunkcija (21,1 %), hematurija (19,6 %), bolečina/hematoma v presredku (15,3 %), zastajanje urina (13,3 %), siljenje na vodo (9,0 %), polakiurija (7,3 %), okužba sečil (5,5 %), inkontinenca (5,3 %) in neuspešna ejakulacija (5,0 %).

Opazili so tudi nespecifične neželene učinke, ki so verjetno povezani s splošno anestezijo: prehodno globalno amnezijo, bradikardijo, sinusno aritmijo, atrijsko fibrilacijo, hipotenzijo, bronhospazem, vnetje žrela, kongestijo dihal, navzeo, bruhanje, zaprtje, pireksijo, proceduralno hipotenzijo. Poročali so tudi o nekaterih primerih hepatotoksičnosti (1,5 %), kot je povišana raven transaminaz. Vsi ti učinki so bili blagi.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so naštetih v spodnji preglednici 1 glede na klasifikacijo organov in pogostnost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov, za katere velja, da so povezani z zdravilom TOOKAD in/ali metodo študije in/ali postopkom študije v zbirni analizi varnosti (N = 398)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe spolovil in sečil ¹
	občasni	absces prostate
Psihiatrične motnje	občasni	zmanjšan libido
		afektivna motnja
		enkopreza
Bolezni živčevja	občasni	glavobol
		omotica
		išias
		senzorične motnje
		formikacija
Očesne bolezni	občasni	draženje očesa
		fotofobija
Žilne bolezni	pogosti	hematom
		hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja ob naporu
Bolezni prebavil	pogosti	hemeroidi
		nelagodni občutek v anorektalnem predelu ²
		bolečine v trebuhu
		krvavitev iz danke ³
	občasni	nelagodni občutek v trebuhu
		nenormalno blato
		driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost ⁴
Bolezni kože in podkožja	pogosti	ekhimoza
	občasni	izpuščaj
		eritem
		suha koža
		pruritus
		depigmentacija kože
		kožna reakcija
Bolezni mišičnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečine v hrbtu ⁵
	občasni	bolečina v dimljah
		krvavitev v mišici
		hemartroza
		bolečina v mišično-skeletnem sistemu
		bolečina v udu
Bolezni ledvic in sečil	zelo pogosti	zastajanje urina
		hematurija
		disurija ⁶
		motnje uriniranja ⁷
	pogosti	stenoza sečnice
		urinska inkontinenca ⁸
	občasni	krvavitev v sečevodih
		krvavitev v sečnici
		bolezni sečil
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	bolečina v presredku ⁹
		motnje spolnosti pri moških ¹⁰
	pogosti	prostatitis

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		bolečina v spolovilih ¹¹
		bolečina v prostati ¹²
		hematospermija
	občasni	krvavitev v spolovilih
		otekanje penisa ¹³
		krvavitev v prostati
		otekanje mod
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	občasni	astenija
		bolečina na mestu namestitve katetra
		napaka laserske naprave
		podplutbe na mestu infuzije
		vozlič
		bolečine
eritem na mestu dajanja		
Preiskave	pogosti	nenormalno strjevanje krvi ¹⁴
	občasni	zvišana raven laktat-dehidrogenaze v krvi
		zvišana raven trigliceridov v krvi
		zvišana raven gama-glutamyltransferaze
		zvišana raven holesterola v krvi
		zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi
		znižana raven kalija v krvi
		zvišana raven lipoproteina nizke gostote
		zvečano število nevtrofilcev
		zvišana raven PSA
		zmanjšana telesna masa
		zvečano število belih krvnih celic
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	poškodbe presredka ¹⁵
	občasni	ponovljen kirurški postopek
		kontuzija
		uhajanje urina po postopku
		bolečina zaradi postopka
		izcedek po postopku
		padec

Naslednji izrazi predstavljajo skupino neželenih učinkov, ki bolje opisujejo zdravstveno stanje kot pa en sam dogodek.

- ¹ Okužba spolovil in sečil (okužba sečil, orhitis, epididimitis, cistitis).
- ² Nelagodno občutek v anorektalnem predelu (proktalgija, rektalni tenezem).
- ³ Krvavitev iz danke (analna krvavitev).
- ⁴ Hepatotoksičnost (povišane ravni alanin aminotransferaze, povišane ravni aspartat-aminotransferaze).
- ⁵ Bolečine v hrbtu (zdrs medvretenčne ploščice).
- ⁶ Disurija (bolečina v mehurju, krči mehurja, hipertonični mehur, krči sečnice, bolečina v sečilih).
- ⁷ Motnje uriniranja (siljenje na vodo, polakiurija, nokturija, zmanjšan pretok urina, napenjanje ob uriniranju).
- ⁸ Urinska inkontinenca (urgentna inkontinenca, inkontinenca, stresna urinska inkontinenca).
- ⁹ Bolečine v presredku (bolečine v medenici).
- ¹⁰ Motnje spolnosti pri moških (erektalna disfunkcija, neuspešna ejakulacija, dispareunija, motnje ejakulacije, hipospermija, boleča ejakulacija, retrogradna ejakulacija, motnje spolnosti, zmanjšanje količine semena).
- ¹¹ Bolečina v spolovilih (bolečina v penisu, bolečina v modniku, nenalezljivi orhitis, vnetje semenovoda, kontuzija spolovil).
- ¹² Bolečina v prostati (prostatizem, bolezn prostate, fibroza prostate).
- ¹³ Otekanje penisa (balanopostitis).

- ¹⁴ Nenormalno strjevanje krvi (povečan D-dimer fibrina, podaljšan aPTT, povečan INR).
- ¹⁵ Poškodba presredka (hematom, nastal po postopku, nekroza, hematoma v presredku, hematoma v medenici).

Opis izbranih neželenih učinkov

Eretilna disfunkcija

V evropski študiji III. faze je 60 (30,5 %) bolnikov v kraku TOOKAD-VTP doživelo erektilno disfunkcijo, 16 (8,1 %) pa neuspešno ejakulacijo. 53 (26,9 %) bolnikov je doživljalo erektilno disfunkcijo več kot 6 mesecev, vključno s 34 (17,3 %) bolniki, pri katerih erektilna disfunkcija ob koncu študije ni bila odpravljena. Ko je bila analiza omejena na bolnike, pri katerih je bil opravljen unilateralni postopek VTP, je 33 (16,8 %) bolnikov doživljalo erektilno disfunkcijo več kot 6 mesecev, vključno s 17 (8,6 %) bolniki, pri katerih erektilna disfunkcija ob koncu študije ni bila odpravljena.

Zastajanje urina

V evropski študiji III. faze je 30 (15,2 %) bolnikov doživelo zastajanje urina. Srednja vrednost časa do nastopa zastajanja urina je znašala 3 dni (1–417). Srednja vrednost trajanja je znašala 10 dni (1–344).

Okužbe spolovil in sečil

Najpogostejše okužbe so orhitis, epididimitis in okužbe sečil, vključno s cistitisom. V evropski študiji III. faze je 20 (10,2 %) bolnikov v kraku TOOKAD-VTP doživelo okužbo sečil. Pri 5 (2,5 %) bolnikih je okužba veljala za resno. Srednja vrednost časa do nastopa okužbe sečil in spolovil je znašala 22,5 dni (4–360). Srednja vrednost trajanja je znašala 21 dni (4–197).

Urinska inkontinenca

V evropski študiji III. faze se je pri 25 (12,7 %) bolnikih pojavila urinska inkontinenca (vključno z inkontinenco, stresno urinsko inkontinenco in urgentno inkontinenco). Srednja vrednost časa do nastopa urinske inkontinence je znašala 4 dni (1–142). Pri 18 bolnikih je srednja vrednost trajanja časa do odprave neželenega učinka znašala 63,5 dni (1–360), pri 7 bolnikih pa je bil ob koncu študije ta še vedno prisoten. Samo 1 (0,5 %) bolnik je imel resno urinsko inkontinenco (3. stopnje). Operacije zaradi inkontinence ni potreboval nobeden od teh bolnikov.

Poškodba presredka, bolečina v presredku in prostatitis

V kontrolirani evropski študiji III. faze so se poškodbe presredka in bolečina v presredku pojavile pri 46 (23,4 %) bolnikih. V nekaterih primerih je bilo za bolečino v presredku ali nelagodno občutek v anorektalnem predelu potrebno lajšanje bolečin. En bolnik je občutil bolečine v presredku 3. stopnje, ki so se pojavile 35 tednov po postopku VTP in so trajale 35 tednov, posledic pa ni bilo.

V kontrolirani evropski študiji III. faze se je prostatitis pojavil pri 7 (3,6 %) bolnikih. Pri enem bolniku je bil prostatitis 3. stopnje ocenjen kot resen, pri čemer se je pojavil 4 dni po postopku VTP in trajal 31 dni, posledic pa ni bilo.

Stenoza sečnice

V ključni evropski študiji III. faze se je zmeroma do resna stenoza sečnice pojavila pri 2 (1,0 %) bolnikih v času od 5 do 6 mesecev po postopku. Posledično je bila potrebna dilatacija sečnice (glejte poglavje 4.4).

Dodatni neželeni učinki v študijah raka prostate III. faze in posebno dovoljenje

Ekstraprostatična nekroza

Do dveh primerov čezmerne ekstraprostatične nekroze brez kliničnih posledic je prišlo zaradi nepravilnega umerjanja laserja. Do enega primera zunanje fistule sečnice je prišlo zaradi nepravilne namestitve vlaken (glejte poglavje 4.4).

Fototoksičnost

Pri enem bolniku, zdravljemem z 2 mg/kg zdravila TOOKAD, so 33 dni po postopku VTP poročali o enem primeru ishemične optične nevropatije 3. stopnje. Težava je bila odpravljena, ostala pa je majhna okvara v vidnem polju.

Absces prostate

V študiji, izvedeni v Južni Ameriki, so pri bolniku, pri katerem je bil izveden unilateralni postopek VTP, poročali o enem hudem neželenem učinku abscesa prostate, ki je bil ocenjen kot resen. Težava je bila odpravljena v treh dneh.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju v povezavi z zdravilom TOOKAD obstajajo omejene informacije. Zdrave osebe so bile izpostavljene odmerkom dikalijevega padeliporfina do največ 15 mg/kg (kar ustreza 13,73 mg/kg padeliporfina) brez svetlobne aktivacije, 23 bolnikov pa je bilo zdravljenih s 6 mg/kg dikalijevega padeliporfina (kar ustreza 5,49 mg/kg padeliporfina) brez pomembnih varnostnih težav. Vendar preobčutljivost na svetlobo lahko traja dlje, zato je treba previdnostne ukrepe v zvezi z izogibanjem izpostavljenosti svetlobi upoštevati še dodatnih 24 ur (glejte poglavje 4.4).

Prevelik odmerek laserske svetlobe lahko poveča tveganje za neželena ekstraprostatično nekrozo (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila, zdravila za fotodinamično terapijo in terapijo z obsevanjem z vidnim delom elektromagnetnega valovanja, koda ATC: L01XD07

Mehanizem delovanja

Padeliporfin se zadrži v žilnem sistemu in ko je aktiviran z lasersko svetlobo valovne dolžine 753 nm, sproži kaskado patofizioloških dogodkov, ki v nekaj dneh povzročijo fokalno nekrozo. Aktivacija znotraj osvetljenega ožilja tumorja ustvari kisikove radikale ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$), ki povzročijo lokalno hipoksijo, ta pa privede do sprostitve radikalov dušikovega oksida ($\bullet\text{NO}$). Zato pride do prehodne arterijske vazodilatacije, ki sproži sproščanje vazokonstriktorja, endotelina-1. Radikale $\bullet\text{NO}$ hitro konzumirajo radikali kisika, zato se hkrati z zoženjem arterij ustvarijo reaktivne dušikove zvrsti (RNS-reactive nitrogen species) (npr. peroksinitrit). Poleg tega naj bi okrnjena deformabilnost krepila agregabilnost eritrocitov in nastajanje krvnih strdkov v stičnih oskrbovalnih arterijah, mikrocirkulacija tumorja pa naj bi povzročala zaporo tumorskih žil. To je še okrepljeno zaradi z RNS inducirane apoptoze endotelijskih celic in sprožitve avtopropagacijske nekroze tumorskih celic s peroksidacijo njihove membrane.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih z lokaliziranim rakom prostate, pri katerih je bil izveden postopek TOOKAD-VTP, so z napravo za magnetnoresonančno slikanje (MRI) 7. dan opazili nekrozo. Obstajala je povezava med skupno dovedeno energijo in prostornino nekroze opazovane 7. dne. Indeks LDI ustreza razmerju med kumulativno dolžino osvetljenih konic vlaken (v cm) in prostornino (v cc) ciljanega območja, ki bo zdravljeno. Ciljano območje ustreza režnju, ki vsebuje pozitivne biopsije. Njegova prostornina se izmeri po zamejitvi prostate s programsko opremo za usmerjanje zdravljenja. V študijah II. faze so bili

pogoji zdravljenja, ki so ustrezali indeksu $LDI \geq 1$, povezani s srednjo vrednostjo nekroze ciljanega območja, ki je 7. dne znašala $89\% \pm 20,75$ za unilateralno zdravljenje. Indeks $LDI \geq 1$ se je v primerjavi z indeksom $LDI < 1$ zdel povezan z večjo prostornino nekroze, ugotovljeno z MRI 7. dne, in z večjim deležem bolnikov z negativno biopsijo po 6 mesecih (glejte poglavje 4.2).

Med odstotkom nekroze prostate, ugotovljene z MRI 7. dne, in verjetnostjo negativne biopsije prostate ob kontroli ni bilo pomembne korelacije.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija III. faze (PCM301)

Ključna odprta študija III. faze (PCM301), ki je bila izvedena v 10 evropskih državah, je randomizirala 413 bolnikov v krak TOOKAD-VTP ali krak z aktivnim spremljanjem (AS-Active Surveillance).

Glavna merila za vključitev so bila nizko tvegani rak prostate z največ adenokarcinomom prostate z oceno po Gleasonu 3 + 3, od dva do trije stebrički, pozitivni za raka, in največja dolžina stebrička rakastega tkiva 5 mm v katerem koli stebričku (vsaj 3 mm za bolnike s samo enim pozitivnim stebričkom), klinični stadij do T2a, $PSA \leq 10$ ng/ml ter prostornina prostate enaka ali večja od 25 cc in manjša od 70 cc.

Glavna izključitvena merila so bila kakršno koli predhodno ali trenutno zdravljenje raka prostate, kakršen koli kirurški poseg za benigno hipertrofijo prostate, pričakovana življenjska doba manj kot 10 let ter zdravstvena stanja, ki izključujejo uporabo splošne anestezije.

Postopek VTP je bil sestavljen iz 10-minutnega intravenskega injiciranja zdravila TOOKAD v odmerku 4 mg/kg, ki mu je sledilo 22 minut in 15 sekund osvetljevanja z lasersko svetlobo valovne dolžine 753 nm z odmerkom svetlobe, dovedene prek optičnih vlaken, ki znaša 200 J/cm; pri tem so bila uporabljena intersticijska optična vlakna, v prostato vstavljena transperinealno. Pri unilateralni bolezni je bilo treba uporabiti fokalno zdravljenje enega režnja. Pri bilateralni bolezni (odkriti ob sprejemu ali med kontrolo) je bilo treba sočasno ali zaporedno uporabiti bilateralno zdravljenje. Dovoljeno je bilo ponovno zdravljenje režnjev, za katere je bilo na kontroli pri 12 mesecih ugotovljeno, da so pozitivni za raka.

Aktivno opazovanje je vključevalo zaporedne meritve absolutne PSA in ultrazvočno vodeno biopsijo prostate pri 12 in 24 mesecih.

Študija je v primerjavi z AS pri postopku TOOKAD-VTP imela dva sočasna primarna opazovana dogodka:

- A: stopnja odsotnosti očitnega raka na podlagi histologije pri 24 mesecih;
- B: razlika v stopnji neuspešnosti zdravljenja, povezani z opazovanim napredovanjem bolezni od nizko prek zmerno do visoko tveganega raka prostate. Zmerno/visoko tvegani rak prostate je bil opredeljen kot kar koli od naslednjega: > 3 stebrički, ki so zagotovo pozitivni za raka; primarni ali sekundarni vzorec po Gleasonu ≥ 4 ; vsaj 1 dolžina stebrička rakastega tkiva > 5 mm; $PSA > 10$ ng/ml pri treh zaporednih meritvah; rak prostate T3; metastaza; smrt, povezana z rakom prostate.

Ocena po Gleasonu je bila v izhodišču pri vseh bolnikih $\leq 3 + 3$.

V vsaki preglednici so predstavljeni tudi rezultati bolnikov, ki izpolnjujejo merila indikacije (bolniki z unilateralnim nizko tveganim lokaliziranim rakom prostate, razen tistih z zelo nizko tveganim rakom prostate).

V preglednici 2 so predstavljene izhodiščne značilnosti glede na krak.

Preglednica 2: PCM301 – izhodiščne značilnosti glede na krak za populacijo z namenom zdravljenja (ITT-Intention-To-Treat–) in bolnike, ki izpolnjujejo merila indikacije

Značilnost	Populacija ITT		Bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije	
	Krak TOOKAD-VTP N = 206	Krak AS N = 207	Krak TOOKAD-VTP N = 80	Krak AS N = 78
Starost (v letih)				
Srednja vrednost (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Razpon: min., maks.	45; 85	44; 79	48; 74	46; 73
Bolniki, stari > 75 let, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Unilateralna bolezen, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Bilateralna bolezen, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Navedba ni smiselna.	Navedba ni smiselna.
Klinični stadiji				
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)
Skupno število pozitivnih stebričkov				
Srednja vrednost (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Razpon: min., maks.	1; 3	1; 3	1; 3	1; 3
Ocenjena prostornina prostate (cc)				
Srednja vrednost (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Razpon: min., maks.	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Srednja vrednost (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Razpon: min., maks.	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Od 206 oseb, randomiziranih za postopek TOOKAD-VTP, jih 10 ni bilo zdravljenih iz različnih razlogov, med katerimi so umik iz študije, izpolnjevanje pogojev za izključitev, neskladnost in drugi zdravstveni dogodki.

V preglednici 3 so opisani sočasni primarni opazovani dogodki učinkovitosti v celotni prostati in zdravljenem režnju (pri populaciji ITT in bolnikih, ki izpolnjujejo merila indikacije).

Preglednica 3: PCM301 – sočasni primarni opazovani dogodki učinkovitosti – celotna prostata in zdravljeni reženj (ali oba)* – populacija ITT in bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije

Število oseb s/z	Populacija ITT		Bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije	
	Krak TOOKAD-VTP N = 206	Krak AS N = 207	Krak TOOKAD-VTP N = 80	Krak AS N = 78
A: Stopnja odsotnosti očitnega raka na podlagi histologije pri 24 mesecih				
Negativna biopsija, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Negativna biopsija v zdravljenem režnju*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Brez rezultata biopsije, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Osebe, ki so bile zdravljene radikalno, zato biopsija manjka, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Drugi razlogi ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Pozitivna biopsija, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Pozitivna biopsija v zdravljenem režnju*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Razmerje tveganja (95 % CI) = 3,62 (2,50; 5,26); vrednost p < 0,001 ^b Razmerje tveganja (95 % CI) = 3,24 (2,41; 4,36); vrednost p < 0,001 ^c Med 60 bolniki, ki so bili zdravljeni radikalno, je imelo 5 bolnikov biopsijo v 24. mesecu. ^d Na primer: umik iz študije, zdravstveni razlogi, oseba je odklonila. ^e Razmerje tveganja (95 % CI) = 4,39 (2,18; 8,83); vrednost p < 0,001 ^f Razmerje tveganja (95 % CI) = 4,61 (2,60; 8,16); vrednost p < 0,001				
B: Razlika v stopnji neuspešnosti zdravljenja, povezani z opazovanim napredovanjem bolezni				
Število oseb, pri katerih je bolezen v 24. mesecu napredovala, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Napredovanje po Gleasonu ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Število oseb, pri katerih je bolezen v zdravljenem režnju* v 24. mesecu napredovala, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Prilagojeno razmerje tveganja (95 % CI) = 0,34 (0,24; 0,46); vrednost p ≤ 0,001 ^h Prilagojeno razmerje tveganja (95 % CI) = 0,31 (0,20; 0,50); vrednost p ≤ 0,001 ⁱ Prilagojeno razmerje tveganja (95 % CI) = 0,17 (0,12; 0,27); vrednost p ≤ 0,001 ^j Prilagojeno razmerje tveganja (95 % CI) = 0,11 (0,05; 0,25); vrednost p ≤ 0,001				

* Zdravljeni reženj v kraku AS je bil v izhodišču opredeljen kot oboleli reženj (če sta bila zdravljena oba, sta bila v kraku AS kot obolela v izhodišču opredeljena oba).

Sekundarni cilj je bil določitev razlike med obema krakoma glede na stopnjo naknadnega radikalnega zdravljenja raka prostate. Od 58 bolnikov, pri katerih je v kraku TOOKAD-VTP bolezen napredovala, jih je bilo le 11 zdravljenih radikalno, 18 jih je bilo zdravljenih z drugim postopkom VTP, 29 pa jih ob koncu študije ni bilo dodatno zdravljenih. Od 121 bolnikov, pri katerih je v kraku AS bolezen napredovala, jih je bilo 54 zdravljenih radikalno, 67 pa ob koncu študije ni bilo aktivno zdravljenih. Bolnikom v kraku AS naknadno zdravljenje s postopkom VTP ni bilo ponujeno. Pri ocenjevanju

splošnega prenašanja do 24. meseca so bili v ocenjevanje simptomov prostate in erektilne funkcije všteti tudi bolniki po vključitvi v študijo, ki so bili zdravljeni radikalno.

Preglednica 4: PCM301 – število radikalno zdravljenih oseb pri 24 mesecih – populacija ITT in bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije

Značilnost	Populacija ITT		Bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije	
	Krak TOOKAD-VTP N = 206	Krak AS N = 207	Krak TOOKAD-VTP N = 80	Krak AS N = 78
Število oseb, ki je začelo radikalno zdravljenje, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Število oseb, ki je začelo radikalno zdravljenje po napredovanju bolezni, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Vpliv na obolevnost zaradi bolezni sečil (IPSS) in erektilno funkcijo (IIEF) po postopku TOOKAD-VTP

Kot je prikazano v preglednici 5, je bilo v študiji PCM301 z mednarodnim vprašalnikom o ocenjevanju simptomov prostate (IPSS-International Prostate Symptoms Score) pri populaciji ITT in bolnikih, ki izpolnjujejo merila indikacije, dokazano zmerno povečanje 7 dni po postopku VTP. Ti rezultati so se izboljšali v 3. mesecu, nazaj na izhodiščne vrednosti pa so padli v 6. mesecu, pri čemer so se do 24. meseca še izboljšali. V kraku aktivnega opazovanja se je rezultat po 24. mesecu sčasoma rahlo poslabšal.

Preglednica 5: PCM301 – vpliv na obolevnost zaradi bolezni sečil (IPSS) – populacija ITT in bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije

	Populacija ITT				Bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije			
	Krak TOOKAD-VTP		Krak AS		Krak TOOKAD-VTP		Krak AS	
	n	Srednja vrednost	n	Srednja vrednost	n	Srednja vrednost	n	Srednja vrednost
Izhodišče	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
7. dan	180	14,8 (8,64)	Ni smiselno.		72	14,2 (8,89)	Ni smiselno.	
3. mesec	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
6. mesec	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
12. mesec	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
24. mesec*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Rezultati v 24. mesecu vključujejo bolnike, ki so bili zdravljeni radikalno.

Kot je prikazano v preglednici 6, so v kraku VTP študije PCM301 rezultati s področja erektilne disfunkcije, pridobljeni iz 15 vprašanj mednarodnega indeksa erektilne funkcije (International Index of Erectile Function (IIEF-15)), v populaciji ITT in pri bolnikih, ki izpolnjujejo merila indikacije, 7 dni po postopku VTP pokazali jasno zmanjšanje, ki mu je v naslednjih mesecih do 24. meseca sledilo izboljšanje.

Preglednica 6: PCM301 – vpliv na erektilno funkcijo (IIEF) – populacija ITT in bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije

	Populacija ITT				Bolniki, ki izpolnjujejo merila indikacije			
	Krak TOOKAD-VTP		Krak AS		Krak TOOKAD-VTP		Krak AS	
	n	Srednja vrednost	n	Srednja vrednost	n	Srednja vrednost	n	Srednja vrednost
Izhodišče	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
7. dan	165	11,5 (10,96)	Ni smiselno.		68	10,1 (10,82)	Ni smiselno.	
3. mesec	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
6. mesec	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
12. mesec	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
24. mesec*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Rezultati v 24. mesecu vključujejo bolnike, ki so bili zdravljeni radikalno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila TOOKAD so bile preučevane pri 42 zdravih moških (brez fotoaktivacije) in pri 70 bolnikih z lokaliziranim rakom prostate (po fotoaktivaciji).

Porazdelitev

Pri zdravih moških se je srednja vrednost prostornine porazdelitve gibala od 0,064 do 0,279 l/kg pri odmerjanju od 1,25 do 15 mg/kg dikalijevega padeliporfina, kar kaže porazdelitev v zunajcelično tekočino. Podobna srednja vrednost prostornine porazdelitve je bila opažena pri bolnikih z lokaliziranim rakom prostate, ki so bili zdravljeni z 2 in 4 mg/kg dikalijevega padeliporfina (oziroma 0,09–0,10 l/kg).

Dikalijev padeliporfin se močno veže na humane plazemske proteine (99 %).

Študije *in vitro* kažejo, da za zdravilo TOOKAD ni verjetno, da bi bilo substrat prenašalcev jetrnega privzema OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 ali BSEP.

Biotransformacija

V študijah presnove *in vitro* v humanih jetrnih mikrosomih in frakcijah S9 je bila opažena minimalna presnova padeliporfina. V teh študijah ni bilo opaženih nobenih presnovkov padeliporfina.

Z radioaktivno označenim padeliporfinom ni bilo izvedenih nobenih študij *in vitro* ali *in vivo*. Zato možnosti za določeno presnovo padeliporfina *in vivo* ni mogoče v celoti izključiti.

Študije *in vitro* kažejo, da zdravilo TOOKAD verjetno ni zaviralec encimov CYP450.

Študije *in vitro* kažejo, da zdravilo TOOKAD ne zavira P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP in BSEP, lahko pa bi zaviralo prenašalce OATP1B1 in OATP1B3 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Očistek dikalijevega padeliporfina pri zdravih moških, zdravljenih z od 1,25 mg/kg do 15 mg/kg dikalijevega padeliporfina je znašal od 0,0245 do 0,088 l/h/kg. Na podlagi farmakokinetične analize populacije (pop PK) znaša ocenjena razpolovna doba 1,19 h ± 0,08 pri 4 mg/kg dikalijevega padeliporfina. Podobna srednja vrednost razpona očistka je bila opažena pri bolnikih z lokaliziranim rakom prostate, ki so bili zdravljeni s 4 mg/kg in 2 mg/kg dikalijevega padeliporfina (oziroma 0,04–0,06 l/h/kg). Izločanje padeliporfina z urinom pri zdravih moških je bilo zelo majhno (< 0,2 % odmerka). Ob upoštevanju njegove molekulske mase in zelo majhnega izločanja molekul z urinom, je način izločanja, ki je pri ljudeh najverjetnejši, izločanje z blatom.

Starejši

V študije, pri katerih so bile izvedene farmakokinetične meritve, je bilo vključenih zelo malo bolnikov, starejših od 75 let, zato ni znano, ali pri primerjavi teh starejših bolnikov z bolniki, starimi manj kot 75 let, obstaja razlika (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Linearnost/nelinearnost

Pri zdravih moških je bilo dokazano, da je vrednost C_{max} linearna od 1,25 mg/kg do 15 mg/kg dikalijevega padeliporfina, kar zajema terapevtski razpon.

Vplivi kovariatov na farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih so bili preučevani vplivi starosti, mase in rase.

Rezultati študije pop PK so pokazali, da ni verjetno, da bi starost, rasa, zdravstveno stanje in označevalci jetrne funkcije, imeli znaten in biološko pomemben vpliv na farmakokinetiko zdravila TOOKAD.

Na farmakokinetične parametre zdravila TOOKAD je pri odmerkih do 5 mg/kg dikalijevega padeliporfina nekoliko vplivala telesna masa bolnikov (v razponu od 60 kg do 120 kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

S testiranjem genotoksičnosti *in vitro* so ugotovili, da ima padeliporfin šibko sposobnost sprožanja klastogenosti, če je osvetljen z ultravijolično (UV) svetlobo; to ustreza mehanizmu delovanja (nastanku reaktivnih kisikovih zvrsti).

Dokazali so, da je padeliporfin citotoksičen v prisotnosti obsevanja s svetlobo UVA (*in vitro*), pri morskih prašičkih pa velja za fototoksičnega (*in vivo*).

Študije kancerogenosti in reproduktivne toksičnosti padeliporfina niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Po rekonstituciji

Kemijsko in fizikalno stabilnost zdravila TOOKAD po rekonstituciji s 5-odstotno raztopino glukoze v viali, v kateri je zdravilo, so dokazali za 8 ur pri 15–25 °C in pri 5 °C ± 3 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri 2–8 °C).

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

TOOKAD 183 mg prašek za raztopino za injiciranje

Steklena viala tipa I jantarjeve barve, ki vsebuje 183 mg padeliporfina in je zatesnjena z gumijastim zamaškom, zaščitenim z aluminijasto obrobo, ter pokrita z modrim plastičnim snemljivim pokrovčkom.

Velikost pakiranja: 1 viala

TOOKAD 366 mg prašek za raztopino za injiciranje

Steklena viala tipa I jantarjeve barve, ki vsebuje 366 mg padeliporfina in je zatesnjena z gumijastim zamaškom, zaščitenim z aluminijasto obrobo, ter pokrita z belim plastičnim snemljivim pokrovčkom.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopine mora potekati v okolju s pridušeno svetlobo.

Zdravilo TOOKAD je pripravljeno z rekonstitucijo praška za raztopino za injiciranje:

- z 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze za zdravilo TOOKAD 183 mg,
- s 40 ml 5-odstotne raztopine glukoze za zdravilo TOOKAD 366 mg.

Vialo je nato treba 2 minuti nežno sukati. En ml tako pripravljene raztopine vsebuje 9,15 mg padeliporfina. Viala mora nato brez dodatnega stresanja in premikanja mirovati v pokončnem položaju 3 minute. Zaradi lastnosti zdravila TOOKAD, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo, je treba vsebino vialo nato prenesti v neprosojno brizgo, ki mora 3 minute stati v pokončnem položaju, da morebitna pena izgine. Za dajanje zdravila bolniku je treba uporabiti injekcijski filter velikosti 0,22 µm in neprosojno cevko. Nato je treba z brizgami ravnati po standardnem postopku.

Rekonstituirana raztopina je temna. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 10. novembra 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 26. septembra 2022

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSURo varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila TOOKAD na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen povečevanju ozaveščenosti in zagotavljanju informacij v zvezi z znaki in simptomi določenih pomembnih znanih tveganj padeliporfina, vključno s preobčutljivostjo na svetlobo, pa tudi informacijami o obstoječih terapevtskih pristopih (vključno s postopkom VTP z zdravilom TOOKAD) za zdravljenje določenih vrst raka prostate ter morebitnih koristih, tveganjih in negotovostih postopka VTP z zdravilom TOOKAD.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo TOOKAD trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in uporabljali zdravilo TOOKAD, dostop ali prejmejo naslednji izobraževalni paket:

- vodnik z informacijami za bolnike,
- vodnik za zdravnike.

Vodnik z informacijami za bolnike o zdravilu TOOKAD mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- informacije o obstoječih terapevtskih pristopih (vključno o postopku VTP z zdravilom TOOKAD) za zdravljenje določene vrste raka prostate;
- informacije o morebitnih koristih, tveganjih in negotovostih postopka VTP z zdravilom TOOKAD, vključno z negotovostmi dolgoročnih koristi zdravila TOOKAD, negotovostmi dolgoročne varnosti zdravila TOOKAD in varnosti/učinkovitosti morebitnih nadaljnjih potrebnih zdravljenj, kot je radikalna prostatektomija;
- informacije o neželenih učinkih in o verjetnosti, da se bodo ti pojavili, vključno z erektilno disfunkcijo, urinsko inkontinenco, zastajanjem urina/strikturo sečnice ter preobčutljivostjo na svetlobo in nujnostjo upoštevanja pravil za lastno zaščito pred svetlobo 48 ur po postopku.

Vodnik za zdravnike o zdravilu TOOKAD mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- pristope (vključno s postopkom VTP z zdravilom TOOKAD) za zdravljenje raka prostate pri bolniku in morebitne koristi, tveganja in negotovosti postopka VTP z zdravilom TOOKAD:
 - navedbo, da so informacije o obdobju po postopku TOOKAD -VTP, daljšem od dveh let, omejene ter da podatki o dolgoročni učinkovitosti in varnosti postopka TOOKAD-VTP zato trenutno niso na voljo;
 - da informacij o učinkovitosti/varnosti katerega koli potrebnega naknadnega zdravljenja, kot je radikalna prostatektomija, trenutno ni.
- razlago, kaj zajema postopek VTP, vključno z nujnostjo upoštevanja pravil za zaščito bolnika pred svetlobo 48 ur po postopku zaradi učinka zdravila TOOKAD, ki povzroča preobčutljivost na svetlobo, in zagotovitev izvoda navodil za uporabo zdravila TOOKAD bolniku pred postopkom VTP.
- pojasnilo, katere neželene učinke lahko bolnik pričakuje in verjetnost, da se bodo pri njem pojavili.
- razlago postopka, kot tudi ustreznih rezultatov glede varnosti in učinkovitosti zdravila TOOKAD s pomočjo enostavnih grafičnih prikazov, vključenih v vodnik z informacijami za bolnika.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za dodatno raziskovanje dolgoročne učinkovitosti zdravila TOOKAD in njegovega vpliva na napredovanje bolezni, vključno z morebitnim vplivom na učinkovitost naknadnega radikalnega zdravljenja pri bolnikih z nizko tveganim rakom prostate (brez bolnikov z zelo nizkim tveganjem), in dodatno opredelitev dolgoročne varnosti zdravila TOOKAD mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti dolgoročno opazovalno kohortno študijo bolnikov z unilateralnim, nizko tveganim lokaliziranim rakom prostate, zdravljenim s postopkom TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401), in predložiti njene rezultate.	Predložitev končnih rezultatov študije: 30. 06. 2028

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TOOKAD 183 mg prašek za raztopino za injiciranje
padeliporfin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 183 mg padeliporfina (v obliki dikalijeve soli).
1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 9,15 mg padeliporfina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

pomožna snov: manitol

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1228/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

VIALA

1. IME ZDRAVILA

TOOKAD 183 mg prašek za raztopino za injiciranje
padeliporfin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 183 mg padeliporfina (v obliki dikalijeve soli).
1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 9,15 mg padeliporfina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

pomožna snov: manitol

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1228/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TOOKAD 366 mg prašek za raztopino za injiciranje
padeliporfin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 366 mg padeliporfina (v obliki dikalijeve soli).
1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 9,15 mg padeliporfina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

pomožna snov: manitol

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1228/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

VIALA

1. IME ZDRAVILA

TOOKAD 366 mg prašek za raztopino za injiciranje
padeliporfin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 366 mg padeliporfina (v obliki dikalijeve soli).
1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 9,15 mg padeliporfina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

pomožna snov: manitol

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1228/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TOOKAD 183 mg prašek za raztopino za injiciranje TOOKAD 366 mg prašek za raztopino za injiciranje padeliporfin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TOOKAD in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TOOKAD
3. Kako uporabljati zdravilo TOOKAD
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TOOKAD
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TOOKAD in za kaj ga uporabljamo

TOOKAD je zdravilo, ki vsebuje padeliporfin (v obliki kalijeve soli). Uporablja se za zdravljenje odraslih moških, ki imajo nizko tvegani, lokalizirani rak prostate samo v enem režnju, s postopkom, imenovanim žilno ciljano fotodinamično zdravljenje (VTP). Zdravljenje se izvaja pod vplivom splošnih anestetikov (zdravil, ki vas uspavajo, da ne čutite bolečine in nelagodja).

Za vstavitve vlaken na pravo mesto v prostati se uporabljajo votle igle. Ko je zdravilo TOOKAD vneseno, ga je treba aktivirati z lasersko svetlobo, ki sije vzdolž vlakna, to pa jo usmerja v rakasto tkivo. Rakave celice nato zaradi aktiviranega zdravila odmrejo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo TOOKAD

Ne uporabljajte zdravila TOOKAD

- če ste alergični na padeliporfin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste prestali postopek zdravljenja benigne hipertrofije prostate, vključno s transuretralno resekcijo prostate (TURP-Trans-Urethral Resection of the Prostate–);
- če se kakor koli zdravite ali ste se zdravili zaradi raka prostate;
- če so vam diagnosticirali težave z jetri, imenovane holestaza;
- če se je vnetna črevesna bolezen pri vas poslabšala;
- če ne smete prejeti splošne anestezije ali prestajati invazivnih postopkov.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo TOOKAD lahko uporabljajo le osebe, ki je usposobljeno za postopek VTP.

Z zdravnikom ali medicinsko sestro se posvetujte, če:

- po postopku VTP čutite kakršno koli draženje kože, imate težave z vidom ali čutite draženje oči;
- imate težave pri doseganju ali vzdrževanju erekcije;
- po postopku VTP čutite kakršno koli nenormalno bolečino;
- imate anamnezo zoženja sečnice ali težave s pretokom urina;
- se po postopku VTP pojavi nehoteno uriniranje;

- je bila pri vas prisotna aktivna vnetna črevesna bolezen ali kakršno koli stanje, ki lahko poveča tveganje za nastanek nenormalne povezave med danko in sečnico (rektouretralna fistula);
- je pri vas prisotno nenormalno strjevanje krvi;
- je pri vas prisotno okvarjeno delovanje ledvic ali ste na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

Dosedanje informacije o obdobju po postopku VTP, daljšem od dveh let, so omejene, zato podatki o tem, ali je korist postopka TOOKAD-VTP dolgoročna, trenutno niso na voljo.

Če potrebujete dodatno zdravljenje, so informacije o tem, ali postopek TOOKAD-VTP vpliva na rezultate učinkovitosti in varnosti drugih zdravljenj (kot je operacija za odstranitev prostate ali obsevanje), trenutno omejene.

Preobčutljivost na svetlobo

Dokler je zdravilo TOOKAD v krvnem obtoku, lahko močna svetloba povzroča kožne reakcije in nelagodne občutke v očeh.

Prvih 48 ur po posegu se morate izogibati izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi (tudi svetlobi, ki prodira skozi okna) in vsem močnim virom svetlobe v notranjih prostorih in na prostem. To vključuje solarije, bleščeče zaslone računalnikov (glejte spodaj navedene previdnostne ukrepe) in luči opreme za medicinske preiskave.

Kreme za zaščito pred soncem ne varujejo pred vrsto svetlobe (z valovno dolžino blizu infrardečega spektra), ki po postopku lahko povzroči težave.

Če čutite nelagodje na koži ali v očeh med bivanjem v bolnišnici, morate to povedati zdravniku ali medicinski sestri, da bo mogoče svetlobo pridušiti in še posebej paziti na to, da boste zaščiteni tako pred umetno kot tudi naravno svetlobo.

Prvih 12 ur po postopku VTP

Po postopku morate nositi zaščitna očala in ostati pod zdravniškim nadzorom v sobi s pridušeno svetlobo vsaj 6 ur.

Ekipa vaših zdravnikov se bo odločila, ali lahko bolnišnico zapustite v večernih urah po zdravljenju. Če še ne boste popolnoma okrevali od splošne anestezije in glede na vaše stanje, boste morali v bolnišnici morda ostati čez noč.

Ostati morate v okolju s pridušeno svetlobo, kože in oči pa ne smete izpostavljati dnevnim svetlobam. Uporabljate lahko le sijalke z močjo največ 60 vatov (pri žarnicah), 6 vatov (pri lučeh LED) ali 12 vatov (pri fluorescentnih nizkoenergjskih lučeh). Televizijo lahko gledate z razdalje dveh metrov, po 6 urah po postopku pa lahko uporabljate elektronske naprave, kot so pametni telefoni ter tablični in osebni računalniki. Če morate podnevi oditi ven, morate nositi zaščitna oblačila in očala z visoko zaščito, da boste zavarovali svojo kožo in oči.

12–48 ur po postopku VTP

Podnevi lahko odidete ven le na senčna območja ali takrat, ko je oblačno. Nositi morate temna oblačila in paziti, da roke in obraz zaščitite pred soncem.

Ko od postopka mine 48 ur, lahko ponovno začnete opravljati svoje običajne dejavnosti, pri čemer ste lahko izpostavljeni tudi direktni sončni svetlobi.

V kliničnih študijah noben bolnik, pri katerem je bilo prisotno stanje preobčutljivosti na svetlobo, kot je porfirija, ali pa je imel anamnezo občutljivosti na sončno svetlobo ali anamnezo fotosenzitivnega dermatitisa, ni prejemal zdravila TOOKAD. Toda zaradi kratkotrajnega delovanja zdravila TOOKAD je pričakovati, da je tveganje povečane fototoksičnosti nizko, pod pogojem, da so strogo upoštevani previdnostni ukrepi izogibanja svetlobi.

Pri bolnikih, ki so prejemali intraokularno zdravljenje proti žilnemu endotelijskemu rastnemu faktorju VEGF (zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje novih krvnih strdkov), lahko obstaja dodatno tveganje preobčutljivosti oči na svetlobo. Če ste se predhodno zdravili zaradi VEGF, morate 48 ur po

vbrizganju zdravila TOOKAD še posebej skrbno varovati oči pred svetlobo. Sočasna uporaba sistemskih zaviralcev VEGF z zdravilom TOOKAD ni priporočljiva.

Zdravila, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo, si oglejte tudi v poglavju „Druga zdravila in zdravilo TOOKAD“.

Težave pri doseganju ali vzdrževanju erekcije

Kmalu po postopku so možne določene težave pri doseganju ali vzdrževanju erekcije, ki lahko trajajo več kot 6 mesecev.

Tveganje poškodb v bližini prostate

Ker morajo biti vlakna, ki prenašajo svetlobo, vstavljena na tak način, da pride do izpostavljenosti celotnega režnja prostate, lahko zunaj prostate pride do določenih poškodb. Običajno gre le za maščobo okrog prostate in za nič pomembnega, vendar so lahko potencialno prizadeti bližnji organi, kot sta mehur in danko. Običajno se je temu mogoče izogniti z natančnim načrtovanjem, če pa kljub temu pride do tega, obstaja tveganje za nastanek nenormalne povezave med danko in mehurjem ali kožo. Do tega pride zelo redko.

Težave, povezane s sečnico

Če imate anamnezo zoženja sečnice ali težave s pretokom urina, lahko zdravljenje poveča tveganje slabega pretoka in zastajanja urina.

Urinska inkontinenca

Opazili so kratkotrajno urinsko inkontinenco, ki jo lahko povzroča okužba sečil ali siljenje na vodo zaradi draženja sečnice, ki ga povzroča postopek. Stanje se izboljša samo od sebe ali pa z zdravljenjem okužbe.

Aktivna vnetna črevesna bolezen

Če je bila pri vas prisotna aktivna vnetna črevesna bolezen ali kakršno koli stanje, ki lahko poveča tveganje za nastanek nenormalne povezave med danko in sečnico (rektouretralna fistula), lahko zdravljenje prejimate le po skrbni presoji.

Nenormalno strjevanje krvi

Bolniki z nenormalnim strjevanjem krvi lahko zaradi vstavljanja igel, potrebnih za namestitve vlaken, ki prevajajo lasersko svetlobo, čezmerno krvavijo. To lahko povzroči tudi podplutbe, kri v urinu in/ali lokalno bolečino. Ni pričakovati, da bi nenormalno strjevanje krvi vplivalo na to, kako dobro deluje zdravljenje, vendar je priporočljivo, da se zdravila, ki vplivajo na strjevanje, preneha jemati pred postopkom VTP in takoj po njem.

Vplive antikoagulantov in antitrombotikov si oglejte tudi v poglavju „Druga zdravila in zdravilo TOOKAD“.

Bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija

To zdravilo vsebuje kalij. Na splošno odmerek zdravila TOOKAD vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija, kar v bistvu pomeni, da je pravzaprav „brez kalija“. Vendar bodo bolniki, ki tehtajo več kot 115 kg, prejeli več kot 1 mmol kalija. To je treba upoštevati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija, pri katerih bi povečanje kalija v serumu lahko bilo škodljivo.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo TOOKAD

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta. Nekatera zdravila (še posebej zdravila, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo ali vplivajo na strjevanje krvi) lahko medsebojno delujejo z zdravilom TOOKAD in jih je pred uporabo zdravila TOOKAD treba prenehati jemati. Po

postopku VTP bodo od vas morda zahtevali, da več dni ne jemljete določenih zdravil. Vaš zdravnik vam bo tudi svetoval, katera zdravila je mogoče nadomestiti, kjer je to smiselno, in kdaj po postopku VTP je mogoče začeti s ponovnim jemanjem teh zdravil.

Vrste zdravil, za katere vam zdravnik lahko svetuje, da jih prenehate jemati, so lahko naslednje:

Zdravila, ki lahko povzročajo preobčutljivost na svetlobo:

- določeni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb (tetraciklini, sulfonamidi, kinoloni);
- določena zdravila za zdravljenje psihiatričnih stanj (fenotiazini);
- določena zdravila, ki se uporabljajo pri sladkorni bolezni tipa II (hipoglikemični sulfonamidi);
- določena zdravila za visok krvni tlak, edeme, srčno popuščanje ali odpoved ledvic (tiazidni diuretiki);
- zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb (griseofulvin);
- zdravilo za zdravljenje srčne aritmije (amjodaron).

Ta zdravila je treba prenehati jemati vsaj 10 dni pred postopkom z zdravilom TOOKAD in se jih ne sme jemati vsaj 3 dni po postopku ali pa jih je treba zamenjati z drugimi zdravili brez lastnosti, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo. Če prenehanje uporabe zdravil, ki povzročajo preobčutljivost na svetlobo (kot je amjodaron), ni mogoče, lahko pride do povečane občutljivosti in morda se boste morali dlje časa varovati pred izpostavljenostjo neposredni svetlobi.

Antikoagulanti (zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi)

Ta zdravila (npr. acenokumarol, varfarin) je treba prenehati jemati vsaj 10 dni pred postopkom VTP z zdravilom TOOKAD.

Antitrombotiki (zdravila, ki zmanjšujejo agregacijo (lepljivost) trombocitov v krvi in strjevanje)

Ta zdravila (npr. acetilsalicilna kislina) je treba prenehati jemati vsaj 10 dni pred postopkom VTP z zdravilom TOOKAD in jih znova začeti jemati vsaj 3 dni po postopku.

Druga zdravila, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom TOOKAD

Na dan uporabe zdravila TOOKAD in vsaj 24 ur po uporabi se je treba izogibati zdravilom, kot so repaglinid, atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, bosentan in gliburid.

Kontracepcija

Da preprečite zanositev partnerke, morate vi ali vaša partnerka ali pa oba 90 dni po postopku VTP uporabljati učinkovito obliko kontracepcije. Zdravnika povprašajte o oblikah kontracepcije, ki jih lahko uporabite, in o tem, kako dolgo jih uporabljati. Če vaša partnerka v obdobju treh mesecev med vašim zdravljenjem zanosi, morate to takoj sporočiti vašemu zdravniku.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo TOOKAD ni indicirano za zdravljenje žensk.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo TOOKAD nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa postopek vključuje splošno anestezijo, 24 ur po uporabi splošnega anestetika ne smete izvajati zapletenih opravil, kot sta vožnja ali upravljanje strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo TOOKAD

Uporaba zdravila TOOKAD je omejena le na bolnišnice. Uporablja ga lahko le osebje, ki je usposobljeno za postopek VTP.

Odmerek

Priporočeni odmerek zdravila TOOKAD je en sam odmerek, vbrizgan v veno, ki znaša 3,66 mg na kg telesne mase. Infuzija traja 10 minut.

Navodila za zdravstvene delavce o rekonstituciji zdravila TOOKAD pred injiciranjem si oglejte v poglavju „Rekonstitucija praška TOOKAD za raztopino za injiciranje“.

Zdravljen bo le reženj, v katerem je rak. Dodatni postopki VTP na prostati niso priporočljivi.

Postopek VTP

En dan pred postopkom VTP in tik pred njim se za čiščenje danke izvede rektalna priprava. Zdravnik vam lahko predpiše antibiotike za preprečevanje okužbe in zaviralce alfa (zdravila za preprečevanje težav pri uriniranju). Dobili boste splošne anestetike, da boste pred postopkom VTP zaspali. Vlakna, ki prevajajo lasersko svetlobo, so z votlimi iglami vstavljena v prostato. Zdravilo TOOKAD je takoj po injiciranju aktivirano s svetlobo, ki prihaja iz priključene laserske naprave in sveti skozi vlakna.

Če imate kakršna koli vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Poleg tega sta vstavljanje igel v prostato in vstavev urinskega katetra povezana z dodatnimi neželenimi učinki.

Pri zdravilu TOOKAD in postopku VTP se lahko pojavijo možni neželeni učinki.

Če se pri vas pojavi kateri koli od spodaj navedenih neželenih učinkov, **to takoj sporočite svojemu zdravniku:**

- Zastajanje urina (nezmožnost uriniranja). Nekaj dni po postopku VTP imajo lahko nekateri bolniki težave (šibek curek zaradi zoženja sečnice) ali ne morejo urinirati. Zato je morda treba skozi penis v mehur vstaviti kateter za drenažo urina, ki bo nekaj dni ali tednov ostal na tem mestu.
- Po postopku se lahko pojavijo povišana telesna temperatura, bolečina in otekanje. Lahko gre za znake okužbe sečil, prostate ali spolovil. V tem primeru morate stopiti v stik s svojim zdravnikom, saj boste morda potrebovali dodatne analize krvi ali urina in zdravljenje z antibiotiki. Te okužbe so običajno zlahka ozdravljive.

Poleg prej naštetih neželenih učinkov se lahko pojavijo tudi drugi.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Težave z uriniranjem ali bolečina pri uriniranju (vključno z bolečino ali nelagodnim občutkom med uriniranjem, bolečinami v mehurju, siljenjem na vodo, k pogostejšemu uriniranju ali k uriniranju ponoči, nehoteno uriniranje).
- Težave v spolnosti (vključno s težavami pri doseganju ali vzdrževanju erekcije, neuspešno ejakulacijo, pomanjkanjem libida ali bolečino med spolnim odnosom).
- Kri v urinu (hematurija).
- Poškodbe presredka, vključno s podplutbami na koži, podplutbami v bližini mesta, kjer so bile v prostato vstavljene igle, bolečina in občutljivost.
- Bolečina in neugodni občutki v spolovilih (vnetje mod ali epididimis, bolečina zaradi vnetja ali fibroze prostate).

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)

- Nelagodni občutek v anorektalnem predelu (nelagodni občutek ob anusu in v njem), hemoroidi (zlata žila), proktalgija (bolečina v analnem predelu).
- Težave s črevesjem (vključno z drisko ali občasnim uhajanjem blata).
- Splošna mišično-skeletna bolečina (bolečina v mišicah in kosteh, bolečina na koncu okončin, bolečina v hrbtu ali krvavitev v sklepe).
- Hematospermija (prisotnost krvi v ejakulatu).
- Visok krvni tlak.

- Povečanje števila lipidov v krvi, povišana raven laktat dehidrogenaze, povečano število belih krvnih celic, povišana raven kreatin fosfokinaze, zmanjšana raven kalija, povečana raven prostatičnega specifičnega antigena (PSA).
- Kožna reakcija, eritem (pordelost), izpuščaj, suhost, pruritus, depigmentacija.
- Nenormalni rezultati krvnih preiskav, povezani s koagulacijo.
- Nelagoden občutek v predelu trebuha.
- Izčrpanost (utrujenost).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Omotica, padec.
- Glavobol.
- Senzorične motnje, formikacija (občutek mravljinčenja na koži ali pod njo).
- Draženje očesa, fotofobija (nezmožnost prenašanja svetlobe).
- Dispneja ob naporu (čezmerna kratka sapa med vadbo ali po njej).
- Motnja razpoloženja.
- Zmanjšana telesna masa.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TOOKAD

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila je odgovoren zdravnik specialist.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zaščitni nalepki poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (pri 2–8 °C).

Da zagotovite zaščito pred vlago, shranjujte v škatli.

Vsa neuporabljen zdravila ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo TOOKAD

- Učinkovina je padeliporfin.
Ena viala zdravila TOOKAD 183 mg vsebuje 183 mg padeliporfina (v obliki kalijeve soli).
Ena viala zdravila TOOKAD 366 mg vsebuje 366 mg padeliporfina (v obliki kalijeve soli).
1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 9,15 mg padeliporfina.
- Druga sestavina je manitol.

Izgled zdravila TOOKAD in vsebina pakiranja

Zdravilo TOOKAD je prašek temne barve za raztopino za injiciranje.

Ena škatla zdravila TOOKAD 183 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje stekleno vialo jantarjeve barve z modrim pokrovčkom.

Ena škatla zdravila TOOKAD 366 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje stekleno vialo jantarjeve barve z belim pokrovčkom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Rekonstitucija praška TOOKAD za raztopino za injiciranje

Ker zdravilo povzroča preobčutljivost na svetlobo, je treba raztopino pripraviti v okolju s pridušeno svetlobo.

1. Rekonstituirajte raztopino tako, da dodate:
 - za zdravilo TOOKAD 183 mg: **20 ml** 5-odstotne raztopine glukoze v vialo, ki vsebuje prašek;
 - za zdravilo TOOKAD 366 mg: **40 ml** 5-odstotne raztopine glukoze v vialo, ki vsebuje prašek.
2. Vialo 2 minuti nežno sukajte. Končna koncentracija raztopine znaša 9,15 mg/ml.
3. Pustite, da viala brez dodatnega stresanja in premikanja 3 minute miruje v pokončnem položaju.
4. Vsebino viala prenesite v neprosojno brizgo.
5. Pustite, da neprosojna brizga brez dodatnega stresanja in premikanja 3 minute miruje v pokončnem položaju, da morebitna pena izgine.
6. Na brizgo namestite injekcijski filter velikosti 0,22 µm.
7. Nanj priključite neprosojno cevko.

Rekonstituirana raztopina za infundiranje je temna.

Osvetlitev za fotoaktivacijo zdravila TOOKAD

Zdravilo TOOKAD je takoj po injiciranju lokalno aktivirano z lasersko svetlobo valovne dolžine 753 nm, ki prihaja iz intersticijskih optičnih vlaken iz laserske naprave z močjo 150 mW/cm na vlakno, ki dovaja energijo 200 J/cm v trajanju 22 minut in 15 sekund.

Položaj optičnih vlaken je treba s programsko opremo za usmerjanje zdravljenja načrtovati na začetku postopka. Med postopkom so optična vlakna izbrana in z ultrazvočnim vodenjem transperinealno nameščena v prostato, da je v ciljanem tkivu dosežen indeks gostote svetlobe (LDI) ≥ 1 .

Pogoji shranjevanja

Shranjujte v hladilniku (pri 2–8 °C).

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji zdravila TOOKAD s 5-odstotno raztopino glukoze v viali, v kateri je zdravilo, je bila kemijska in fizikalna stabilnost dokazana za 8 ur pri temperaturi 15–25 °C in za 5 °C ± 3 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.