

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOOKAD 183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
TOOKAD 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TOOKAD 183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 183 mg Padeliporfin (als Dikaliumsalz).

TOOKAD 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 366 mg Padeliporfin (als Dikaliumsalz).

1 ml rekonstituierte Lösung enthält 9,15 mg Padeliporfin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Pulver ist ein dunkles Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TOOKAD wird angewendet als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit zuvor unbehandeltem, einseitigem Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata mit einer Lebenserwartung von ≥ 10 Jahren sowie:

- klinischem Stadium T1c oder T2a,
- Gleason-Score ≤ 6 , ermittelt durch hochauflösende Biopsiestrategien,
- Prostata-spezifischem Antigen (PSA) ≤ 10 ng/ml,
- 3 positiven histologischen Kernproben (*cancer cores*) mit einer maximalen Länge des Krebsbefalls von 5 mm in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (*cancer core*) oder 1 bis 2 positiven histologischen Kernproben (*cancer cores*) mit ≥ 50 % Krebsbeteiligung in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (*cancer core*) oder einer PSA-Dichte von $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

TOOKAD darf nur in Krankenhäusern angewendet werden. Es sollte nur von Fachpersonal angewendet werden, das in der vaskulären photodynamischen Therapie (VTP) geschult ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von TOOKAD ist eine Einzeldosis mit 3,66 mg/kg Padeliporfin.

TOOKAD wird im Rahmen der fokalen VTP gegeben. Der VTP-Eingriff wird unter Vollnarkose nach Vorbereitung des Rektalbereichs durchgeführt. Im Ermessen des Arztes können prophylaktische Antibiotika und Alphablocker verschrieben werden.

Eine erneute Behandlung desselben Lappens oder eine anschließende Behandlung des gegenüberliegenden Lappens der Prostata wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Exposition gegenüber Padeliporfin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung erhöht und/oder verlängert ist. Es können keine konkreten Dosisempfehlungen gegeben werden. TOOKAD ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden.

TOOKAD darf bei Patienten, bei denen Cholestase diagnostiziert wurde, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Es findet nur eine minimale Ausscheidung von TOOKAD über die Nieren statt; daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium. Dies sollte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei diesen Patienten ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es besteht keine relevante Indikation für die Anwendung von TOOKAD bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von lokalisiertem Niedrigrisiko-Prostatakrebs.

Art der Anwendung

TOOKAD ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Hinweise zur Rekonstitution von TOOKAD vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Belichtung zur Photoaktivierung von TOOKAD

Die Lösung wird mittels intravenöser Injektion über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht. Direkt im Anschluss wird die Prostata 22 Minuten und 15 Sekunden lang mit Laserlicht bei einer Wellenlänge von 753 nm belichtet, das über interstitielle optische Fasern abgegeben und von einem Lasergerät mit einer Strahlungsleistung von 150 mW/cm Faser und einer Energie von 200 J/cm erzeugt wird.

Die Planung der Positionierung der optischen Fasern sollte zu Beginn des Eingriffs unter Verwendung der Behandlungsplanungssoftware erfolgen. Während des Eingriffs werden Anzahl und Länge der optischen Fasern gemäß der Form und Größe der Prostata gewählt, und die optischen Fasern werden transperineal und ultraschallgeführt in die Prostata drüse eingeführt, um im Zielgewebe einen Leuchtdichtefaktor (*Light Density Index*, LDI) von ≥ 1 zu erreichen. Die Behandlung sollte bei Patienten, bei denen kein $LDI \geq 1$ erreicht werden kann, nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Alle früheren Eingriffe an der Prostata, bei denen der innere Blasenschließmuskel möglicherweise beschädigt wurde, einschließlich einer transurethralen Prostataresektion (TURP) bei gutartiger Prostatavergrößerung.

Aktuelle oder frühere Behandlung gegen Prostatakrebs.

Patienten, bei denen Cholestase diagnostiziert wurde.

Aktuelle Verschlimmerung einer rektalen entzündlichen Darmerkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

Alle Erkrankungen, die die Verabreichung einer Vollnarkose oder invasive Eingriffe ausschließen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tumorlokalisation

Vor der Behandlung muss der Tumor mithilfe hochauflösender Biopsiestrategien gemäß den aktuellen bewährten Verfahren, wie z. B. multiparametrische MRT-Strategien oder vorlagenbasierte Biopsieverfahren, präzise lokalisiert und seine Einseitigkeit bestätigt werden.

Eine gleichzeitige Behandlung beider Prostatalappen war in klinischen Studien mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert und sollte daher nicht durchgeführt werden.

Eine unzureichende Anzahl von Patienten unterzog sich einer erneuten Behandlung des Lappens auf derselben Seite oder einer anschließenden Behandlung des gegenüberliegenden Lappens, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer zweiten VTP mit TOOKAD (TOOKAD-VTP) zu ermitteln.

Nachbeobachtung nach der Behandlung mit einer TOOKAD-VTP

Es liegen nur in begrenztem Umfang Biopsiedaten vor, die später als 2 Jahre nach der TOOKAD-Behandlung erfasst wurden; daher wurde die langfristige Wirksamkeit nicht ermittelt. Bei einer Biopsie des behandelten Lappens im Rahmen der Nachkontrolle nach 12 und 24 Monaten wurden Tumorreste gefunden, und zwar in der Regel außerhalb des behandelten Volumens, aber gelegentlich innerhalb des Nekrosebereichs.

Es liegen nur in begrenztem Umfang Daten zu den langfristigen Ergebnissen und potenziellen Folgen einer lokalen Vernarbung nach der Behandlung mit TOOKAD im Fall einer Krankheitsprogression vor.

Nach derzeitigem Stand legen die Daten nahe, dass eine TOOKAD-VTP die Notwendigkeit einer radikalen Therapie und der damit einhergehenden Toxizität hinauszögert. Es wird eine längere Nachbeobachtung erforderlich sein, um zu bestimmen, ob eine TOOKAD-VTP bei einem Teil der Patienten kurativ wirkt.

Nach der TOOKAD-VTP sollten Patienten einer digital-rektalen Untersuchung (DRU) unterzogen und ihre PSA-Konzentration im Serum überwacht werden, einschließlich einer Beurteilung der PSA-Dynamik (PSA-Verdopplungszeit und PSA-Geschwindigkeit). Der PSA-Wert sollte in den ersten 2 Jahren nach der VTP alle 3 Monate und anschließend alle 6 Monate gemessen werden, um die PSA-Dynamik (PSA-Verdopplungszeit, PSA-Geschwindigkeit) zu beurteilen. Es wird empfohlen, mindestens einmal jährlich bzw. bei klinischer Begründung häufiger eine digital-rektale Untersuchung (DRU) durchzuführen. Eine routinemäßige Biopsie wird 2 bis 4 Jahre und 7 Jahre nach der VTP empfohlen, wobei zusätzliche Biopsien entsprechend der klinischen/PSA-Beurteilung durchzuführen sind. Eine multiparametrische MRT-Untersuchung kann durchgeführt werden, um die Entscheidungsfindung zu erleichtern, derzeit aber nicht, um die Biopsie zu ersetzen. Im Falle von positiven Biopsien sollten Patienten, die die Schwelle für eine Niedrigrisiko-Erkrankung überschreiten (d. h. Patienten, die einen Gleason-Score > 6, mehr als 3 positive Kerne oder einen einzigen Kern mit einer Länge von > 5 mm haben), eine Behandlungsempfehlung für eine radikale Therapie erhalten.

Radikale Therapie nach dem VTP-Eingriff

Sicherheit und Wirksamkeit einer anschließenden radikalen Therapie (operativer Eingriff oder Strahlentherapie) sind ungewiss. Es liegen nur in begrenztem Umfang Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit einer radikalen Prostatektomie nach einer TOOKAD-VTP vor. In kleinen chirurgischen Serien wurde über T3-Tumore, positive Ränder und Impotenz berichtet. In den 24 Monaten der in Europa durchgeführten Zulassungsstudie der Phase III wurden keine Patienten nach der TOOKAD-VTP einer radikalen Strahlentherapie unterzogen.

Lichtempfindlichkeit

Nach der TOOKAD-VTP besteht das Risiko von Lichtempfindlichkeit der Haut und der Augen bei Lichtexposition.

Es ist wichtig, dass alle Patienten 48 Stunden lang nach dem Eingriff den nachfolgenden Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf Licht Folge leisten, um das Risiko einer Haut- oder Augenschädigung zu minimieren.

Patienten sollten eine direkte Einwirkung von Sonnenlicht (einschließlich durch Fenster) sowie alle hellen Lichtquellen, sowohl in Gebäuden als auch im Freien, meiden. Dies schließt für einen Zeitraum von 48 Stunden nach dem VTP-Eingriff Sonnenbänke, helle Computerbildschirme und bei medizinischen Untersuchungen eingesetzte Lichter, wie z. B. von Ophthalmoskopen, Otoskopen und Endoskopieinstrumenten, ein.

Sonnencremes schützen nicht gegen Nahinfrarotlicht und bieten daher keinen angemessenen Schutz.

Wenn der Patient während des Krankenhausaufenthalts über Haut- oder Augenbeschwerden klagt, reduzieren Sie das Licht und schirmen Sie den Patienten mit besonderer Sorgfalt vor künstlichem und natürlichem Licht ab.

Erste 12 Stunden nach dem VTP-Eingriff

Der Patient sollte eine Schutzbrille tragen und mindestens 6 Stunden lang in einem Raum mit gedimmtem Licht medizinisch überwacht werden.

Der Patient kann im Ermessen des Arztes am Abend desselben Tages aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Der Patient muss in einer Umgebung mit gedimmtem Licht bleiben, in der seine Haut und Augen keinem direktem Tageslicht ausgesetzt sind. Der Patient darf nur Glühbirnen mit einer Höchstleistung von 60 Watt oder einer gleichwertigen Leistung (d. h. 6 Watt bei LED-Lichtern, 12 Watt bei Leuchtstoff-Energiesparlampen) verwenden.

Der Patient darf aus einer Entfernung von 2 Metern fernsehen und ab einem verstrichenen Zeitraum von 6 Stunden elektronische Geräte wie Smartphones, Tablets und Computer verwenden. Wenn der Patient im Tageslicht ins Freie gehen muss, sollte er Schutzkleidung und eine Schutzbrille mit hohem Schutzfaktor tragen, um seine Haut und Augen abzuschirmen.

12-48 Stunden nach dem VTP-Eingriff

Der Patient kann im Tageslicht ins Freie gehen, jedoch nur in schattigen Bereichen oder bei bewölktem Himmel. Er sollte dunkle Kleidung tragen und vorsichtig sein, wenn er Hände und Gesicht dem Sonnenlicht aussetzt.

Der Patient kann 48 Stunden nach dem Eingriff wieder zu normalen Aktivitäten übergehen und direktes Sonnenlicht tolerieren.

In klinischen Studien wurde TOOKAD keinen Patienten mit fotosensitiver Dermatitis, Hauterkrankungen wie Porphyrie oder Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht in der Anamnese verabreicht. Aufgrund der kurzen Wirkdauer von TOOKAD wird jedoch davon ausgegangen, dass das Risiko einer gesteigerten Phototoxizität gering ist, vorausgesetzt, diese Patienten halten die Vorsichtsmaßnahmen gegen Lichtexposition strengstens ein.

Bei Patienten, die eine intraokulare Anti-VEGF-Therapie erhalten haben, könnte ein zusätzliches Risiko für eine Lichtempfindlichkeit der Augen bestehen. Patienten, die zuvor eine VEGF-Therapie erhalten haben, sollten besondere Vorsicht walten lassen, um ihre Augen 48 Stunden lang nach der TOOKAD-Injektion vor Licht zu schützen. Die gleichzeitige Anwendung von systemischen VEGF-Inhibitoren und TOOKAD wird nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit photosensibilisierenden Arzneimitteln, siehe Abschnitt 4.5.

Erektionsstörungen

Erektionsstörungen können selbst dann auftreten, wenn eine radikale Prostatektomie vermieden wird. Kurz nach dem Eingriff ist ein gewisses Maß an Erektionsstörungen möglich, die länger als 6 Monate andauern können (siehe Abschnitt 4.8.).

Extraprostatische Nekrose

Im periprostatatischen Fettgewebe kann eine extraprostatische Nekrose auftreten, die mit keinen klinischen Symptomen einhergeht.

Infolge einer falschen Kalibrierung des Lasers oder einer falschen Platzierung der Lichtfasern trat eine übermäßige extraprostatische Nekrose auf (siehe Abschnitt 4.8). Daher besteht das potenzielle Risiko einer Schädigung der umliegenden Strukturen, wie z. B. der Blase und/oder des Rektums, sowie der Entwicklung einer rektourethralen oder äußeren Fistel. In einem Fall entstand aufgrund einer falschen Faserplatzierung eine Harnfistel.

Die Instrumente sind sorgfältig zu kalibrieren, und es ist die Behandlungsplanungssoftware zu verwenden, um das Risiko einer klinisch signifikanten extraprostatatischen Nekrose zu reduzieren.

Harnretention/Harnröhrenstriktur

Bei Patienten mit einer Harnröhrenstriktur in der Anamnese oder bei Patienten, die Probleme mit dem Wasserlassen haben, besteht nach dem TOOKAD-VTP-Eingriff möglicherweise erhöhtes Risiko eines schwachen Harnflusses und der Harnretention. Eine unmittelbar nach dem Eingriff auftretende Harnretention wurde mit einem vorübergehenden Prostataödem in Verbindung gebracht, und im Allgemeinen war nur eine kurzfristige Rekatheterisierung notwendig.

Ein schlechter Harnfluss aufgrund einer Harnröhrenstriktur trat einige Monate nach dem Eingriff auf. In bestimmten Fällen legte die Lage der bulbären Harnröhre nahe, dass die Stenose durch die Katheterisierung der Harnblase verursacht wurde. In anderen Fällen war die Harnröhrenstenose möglicherweise eine Spätfolge der durch die TOOKAD-VTP induzierten Nekrose.

Obwohl Patienten mit bestehender Stenose von den klinischen Studien ausgeschlossen waren, besteht bei dieser Population das potenzielle Risiko einer verstärkten Stenose nach der TOOKAD-VTP (siehe Abschnitt 4.8).

Harninkontinenz

Das Risiko einer Schädigung des Schließmuskels kann durch sorgfältige Planung der Faserplatzierung mithilfe der Behandlungsplanungssoftware minimiert werden. Bei einem Patienten, der zuvor bereits einer transurethralen Prostataresektion (TURP) unterzogen worden war, wurde eine schwere, lang anhaltende Harninkontinenz beobachtet. Dieses Ereignis wurde nicht auf ein fehlerhaftes Verfahren, sondern vielmehr auf bereits bestehende Schäden im inneren Blasenschließmuskel aufgrund der TURP zurückgeführt. Die TOOKAD-VTP darf bei Patienten mit früheren Eingriffen an der Prostata, bei denen der innere Blasenschließmuskel möglicherweise beschädigt wurde, einschließlich einer transurethralen Prostataresektion (TURP) bei gutartiger Prostatavergrößerung, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Entzündliche Darmerkrankung

Eine TOOKAD-VTP sollte bei Patienten, die eine aktive rektale entzündliche Darmerkrankung oder eine beliebige Erkrankung, die das Risiko der Bildung rektourethraler Fisteln erhöht, in der Anamnese aufweisen, nur nach sorgfältiger klinischer Bewertung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen

Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen können beim Einführen der Nadeln für die Platzierung der Lichtfasern übermäßige Blutungen auftreten. Dies kann außerdem zur Bildung von Hämatomen, zu Hämaturie und/oder lokalen Schmerzen führen. Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine verzögerte Blutgerinnung die Wirksamkeit der TOOKAD-VTP-Behandlung reduziert; es wird jedoch

empfohlen, Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen, vor dem VTP-Eingriff und während des Zeitraums unmittelbar nach dem VTP-Eingriff abzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Patienten mit einer kaliumarmen Diät

Dieses Arzneimittel enthält Kalium und im Allgemeinen enthält die Dosisseinheit (3,66 mg/kg) weniger als 1 mmol (39 mg), d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“. Dieser Wert wird jedoch bei Patienten, die mehr als 115 kg wiegen, überschritten. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patienten mit Kalium kontrollierter Diät, bei denen ein Anstieg des Kaliumspiegels im Serum als schädlich angesehen wird (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

OATP1B1- und OATP1B3-Transporter

In vitro-Studien legen nahe, dass eine Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen durch TOOKAD in therapeutischen Konzentrationen unwahrscheinlich, eine Hemmung von OATP1B1- und OATP1B3-Transportern jedoch möglich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Die Größenordnung der Wechselwirkungen wurde nicht klinisch untersucht, ein vorübergehender Anstieg der Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Substraten von OATP1B1 und OATP1B3 kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1 oder OATP1B3 sind (Repaglinid, Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Bosentan, Glyburid), bei denen konzentrationsabhängig schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet wurden, sollte am Tag der TOOKAD-Injektion und mindestens 24 Stunden lang nach der Verabreichung vermieden werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung ist Vorsicht geboten, und es wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Photosensibilisatoren

Arzneimittel mit potenziell photosensibilisierenden Wirkungen (wie z. B. Tetracycline, Sulfonamide, Chinolone, Phenothiazine, Sulfonylharnstoff, blutzuckersenkende Mittel, Thiaziddiuretika, Griseofulvin oder Amiodaron) sollten mindestens 10 Tage vor dem Eingriff mit TOOKAD und bis mindestens 3 Tage nach dem Eingriff abgesetzt oder durch andere Behandlungen ohne photosensibilisierende Eigenschaften ersetzt werden. Wenn das photosensibilisierende Arzneimittel (z. B. Amiodaron) nicht abgesetzt werden kann, sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit auftreten kann und er sich möglicherweise für einen längeren Zeitraum vor direktem Sonnenlicht schützen muss (siehe Abschnitt 4.2).

Antikoagulanzen und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe

Gerinnungshemmende Arzneimittel und Arzneimittel, die die Thrombozytenaggregation hemmen (z. B. Acetylsalicylsäure), sollten mindestens 10 Tage vor dem Eingriff mit TOOKAD abgesetzt werden. Die Behandlung mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenaggregation hemmen oder vermindern, sollte bis 3 Tage nach dem Eingriff nicht eingeleitet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung

Wenn der Patient mit Frauen sexuell aktiv ist, die schwanger werden können, sollten er und/oder seine Partnerin eine wirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden, um während eines Zeitraums von 90 Tagen nach dem VTP-Eingriff eine Schwangerschaft zu verhindern.

Schwangerschaft und Stillzeit

TOOKAD ist nicht zur Behandlung von Frauen vorgesehen.

Fertilität

Padeliporfin wurde nicht im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität und die Fertilität geprüft. Allerdings wurden bei Tieren alle Phasen der Spermatogenese beobachtet. Außerdem wurde bei einem mit einer hohen Dosis behandelten männlichen Tier eine minimale Epitheldegeneration in den Samenkanälchen mit Vakuolenbildung festgestellt. All diese Veränderungen wurden als

Zufallsbefunde und wahrscheinlich mit der intravenösen Anwendung im Zusammenhang stehend angesehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TOOKAD hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da der Eingriff jedoch eine Vollnarkose beinhaltet, sollten Patienten bis 24 Stunden nach Anwendung einer Vollnarkose keinen komplizierten Tätigkeiten, wie z. B. Autofahren oder Bedienen von Maschinen, nachgehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien der Phase II und III am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Harntrakts und des Fortpflanzungssystems: Dysurie (25,1 %), Erektionsstörung (21,1 %), Hämaturie (19,6 %), Schmerzen/Hämatome am Damm (15,3 %), Harnretention (13,3 %), Harndrang (9,0 %), Pollakisurie (7,3 %), Harnwegsinfektion (5,5 %), Inkontinenz (5,3 %) und ausbleibende Ejakulation (5,0 %).

Außerdem wurden unspezifische unerwünschte Ereignisse beobachtet, die wahrscheinlich mit der Vollnarkose im Zusammenhang stehen: transiente globale Amnesie, Bradykardie, Sinusarrhythmie, Vorhofflimmern, Hypotonie, Bronchospasmus, Rachenentzündung, Atemwegkongestion, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Fieber und Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs. Außerdem wurden einige Fälle von Lebertoxizität (1,5 %), wie z. B. erhöhte Transaminasen, berichtet. Alle diese Nebenwirkungen hatten eine leichte Intensität.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in nachstehend in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, denen in der gepoolten Sicherheitsanalyse (N=398) ein Zusammenhang mit TOOKAD und/oder dem untersuchten Medizinprodukt und/oder dem Studienverfahren zugeschrieben wird

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen des Urogenitaltrakts ¹
	Gelegentlich	Prostataabszess
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Libido vermindert
		Affekterkrankung
		Enkopresis
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
		Schwindelgefühl
		Ischialgie
		Sensibilitätsstörung
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Ameisenlaufen
		Augenreizung
Gefäßerkrankungen	Häufig	Photophobie
		Hämatom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Hypertonie
		Belastungsdyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Hämorrhoiden	
		Anorektale Beschwerden ²	
		Abdominalschmerz	
		Rektalblutung ³	
	Gelegentlich	Abdominale Beschwerden	
		Stuhlveränderung	
Diarrhö			
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Lebertoxizität ⁴	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ekchymose	
	Gelegentlich	Ausschlag	
		Erythem	
		Trockene Haut	
		Pruritus	
		Hautdepigmentierung	
		Hautreaktion	
Erkrankungen der Muskulatur und des Bindegewebes	Häufig	Rückenschmerzen ⁵	
	Gelegentlich	Leistenschmerzen	
		Muskelblutung	
		Hämarthrose	
		Schmerzen im Bewegungsapparat	
		Schmerzen in den Gliedmaßen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Harnretention	
		Hämaturie	
		Dysurie ⁶	
		Miktionsstörungen ⁷	
	Häufig	Urethralstenose	
		Harninkontinenz ⁸	
	Gelegentlich	Harnleiterblutung	
		Harnröhrenblutung	
		Erkrankungen der Harnwege	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Dammschmerz ⁹	
		Sexuelle Dysfunktion beim Mann ¹⁰	
	Häufig	Prostatitis	
		Schmerzen im Genitalbereich ¹¹	
		Prostata Schmerz ¹²	
		Hämatospermie	
	Gelegentlich	Genitalblutung	
		Penisschwellung ¹³	
		Prostatablutung	
		Hodenschwellung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung	
	Gelegentlich	Asthenie	
		Schmerzen an der Katheter-Einstichstelle	
		Fehlfunktion des Lasergeräts	
		Blauer Fleck an der Injektionsstelle	
		Knoten	
		Schmerzen	
		Erythem an der Applikationsstelle	

Untersuchungen	Häufig	Blutgerinnungsstörungen ¹⁴
	Gelegentlich	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
		Triglyzerid im Blut erhöht
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht
		Cholesterin im Blut erhöht
		Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
		Kalium im Blut erniedrigt
		Low-Density-Lipoprotein erhöht
		Neutrophilenzahl erhöht
		PSA erhöht
		Gewicht erniedrigt
		Leukozytenzahl erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Dammverletzung ¹⁵
	Gelegentlich	Operativer Eingriff wiederholt
		Kontusion
		Urinaustritt nach dem Eingriff
		Schmerzen während eines Eingriffes
		Ausfluss nach einem Eingriff
		Sturz

Die folgenden Begriffe stehen für Gruppen von verwandten Ereignissen, die eine Erkrankung beschreiben, und nicht ein einzelnes Ereignis.

¹ Infektionen des Urogenitaltrakts (Harnwegsinfektion, Orchitis, Epididymitis, Zystitis).

² Anorektale Beschwerden (Proktalgie, Tenesmus ani).

³ Rektalblutung (Analblutung).

⁴ Lebertoxizität (Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht).

⁵ Rückenschmerzen (Bandscheibenprotrusion).

⁶ Dysurie (Blasenschmerzen, Blasenspasmus, Hypertonus der Blase, Harnröhrenspasmus, Schmerzen im Harnwegsbereich).

⁷ Miktionsstörungen (Harndrang, Pollakisurie, Nykturie, Harnfluss vermindert, Anstrengung während des Wasserlassens).

⁸ Harninkontinenz (Dranginkontinenz, Inkontinenz, Stress-Harninkontinenz).

⁹ Dammschmerz (Beckenschmerz).

¹⁰ Sexuelle Dysfunktion beim Mann (Erektionsstörungen, Ejakulation ausbleibend, Dyspareunie, Ejakulationsstörung, Hypospermie, Schmerzen bei der Ejakulation, retrograde Ejakulation, sexuelle Funktionsstörung, Spermienvolumen herabgesetzt).

¹¹ Schmerzen im Genitalbereich (Penisschmerz, Hodenschmerz, Skrotumschmerz, nicht infektiöse Orchitis, Entzündung des Samenstrangs, Kontusion der Genitalien).

¹² Prostataschmerz (Prostatismus, Prostataerkrankungen, Prostatofibrose).

¹³ PenisSchwellung (Balanoposthitis).

¹⁴ Blutgerinnungsstörungen (Fibrin-D-Dimer erhöht, aPTT verlängert, INR erhöht).

¹⁵ Dammverletzung (Hämatom infolge eines Eingriffes, Nekrose, Hämatom des Damms, Beckenhämatom).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erektionsstörungen

In der in Europa durchgeführten klinischen Phase-III-Studie traten bei 60 Patienten (30,5 %) im TOOKAD-VTP-Behandlungsarm Erektionsstörungen und bei 16 (8,1 %) ausbleibende Ejakulation auf. Bei 53 Patienten (26,9 %) dauerten die Erektionsstörungen länger als 6 Monate an, einschließlich 34 Patienten (17,3 %), bei denen die Erektionsstörungen am Ende der Studie noch nicht abgeklungen waren. Bei Beschränkung der Analyse auf Patienten, die sich einer einseitigen VTP unterzogen, traten bei 33 Patienten (16,8 %) Erektionsstörungen auf, die mehr als 6 Monate andauerten, einschließlich 17 Patienten (8,6 %), bei denen die Erektionsstörungen am Ende der Studie noch nicht abgeklungen waren.

Harnretention

In der in Europa durchgeführten klinischen Phase-III-Studie trat bei 30 Patienten (15,2 %) Harnretention auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Harnretention betrug 3 Tage (1-417). Die mediane Dauer betrug 10 Tage (1-344).

Infektionen des Urogenitaltrakts

Die häufigsten Infektionen sind Orchitis, Epididymitis und Harnwegsinfektionen, einschließlich Zystitis. In der in Europa durchgeführten klinischen Phase-III-Studie trat bei 20 Patienten (10,2 %) im TOOKAD-VTP-Behandlungsarm eine Infektion des Urogenitaltrakts auf. Bei 5 Patienten (2,5 %) wurde die Infektion als schwerwiegend eingestuft. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Infektionen des Urogenitaltrakts betrug 22,5 Tage (4-360). Die mediane Dauer betrug 21 Tage (4-197).

Harninkontinenz

In der in Europa durchgeführten klinischen Studie der Phase III trat bei 25 Patienten (12,7 %) Harninkontinenz auf (einschließlich Inkontinenz, Stress-Harninkontinenz und Dranginkontinenz). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Harninkontinenz betrug 4 Tage (1-142). Bei 18 Patienten klang das unerwünschte Ereignis mit einer medianen Dauer von 63,5 Tagen (1-360) ab, und bei 7 Patienten war das unerwünschte Ereignis am Ende der Studie noch nicht abgeklungen. Nur bei 1 Patienten (0,5 %) trat eine schwere Harninkontinenz (Schweregrad 3) auf. Bei keinem dieser Patienten war ein operativer Eingriff zur Behandlung der Inkontinenz erforderlich.

Dammverletzung, Dammschmerz und Prostatitis

Dammverletzung und Dammschmerz traten in der in Europa durchgeführten, kontrollierten Phase-III-Studie bei 46 Patienten (23,4 %) auf. In einigen Fällen war aufgrund von Dammschmerzen oder anorektalen Beschwerden die Einnahme von Schmerzmitteln erforderlich. Ein Patient litt an Dammschmerzen 3. Grades, die 35 Wochen nach dem VTP-Eingriff einsetzten und ca. 35 Wochen lang andauerten, bevor sie ohne Folgeschäden abklangen.

Prostatitis trat bei 7 Patienten (3,6 %) in der in Europa durchgeführten kontrollierten Phase-III-Studie auf. Ein Patient litt an Prostatitis 3. Grades, die als schwerwiegend eingestuft wurde und 4 Tage nach dem VTP-Eingriff einsetzte und 31 Tage andauerte, bevor sie ohne Folgeschäden abklang.

Urethralstenose

In der in Europa durchgeführten Phase-III-Zulassungsstudie trat bei 2 Patienten (1,0 %) 5 bis 6 Monate nach dem Eingriff eine mittelschwere bzw. schwere Urethralstenose auf. Dies erforderte eine Harnröhrendehnung (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Nebenwirkungen in den Phase-II-Studien zu Prostatakrebs und Sonderzulassung

Extraprostatistische Nekrose

Es traten zwei Fälle von übermäßiger extraprostatistischer Nekrose aufgrund falscher Laserkalibrierung ohne klinische Folgeschäden auf. Ferner trat ein Fall von äußeren Harnröhrenfisteln aufgrund einer falschen Faserplatzierung auf (siehe Abschnitt 4.4).

Phototoxizität

Bei einem Patienten, der mit 2 mg/kg TOOKAD behandelt wurde, trat 33 Tage nach dem VTP-Eingriff ein Fall einer ischämischen Optikusneuropathie 3. Grades auf. Dieses Ereignis klang ab, wobei ein kleiner Gesichtsfelddefekt zurückblieb.

Prostataabszess

In der in Lateinamerika durchgeführten Studie wurde über ein als schwerwiegend eingestuftes unerwünschtes Ereignis eines Prostataabszesses bei einem Patienten berichtet, der sich einem einseitigen VTP-Eingriff unterzogen hatte. Dieser Fall klang innerhalb von drei Tagen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur in begrenztem Umfang klinische Informationen zu einer TOOKAD-Überdosierung vor. Gesunde Probanden wurden mit Dosen von bis zu 15 mg/kg Padeliporfin-Dikalium (entsprechend 13,73 mg/kg Padeliporfin) ohne Lichtaktivierung behandelt, und 23 Patienten wurden mit 6 mg/kg Padeliporfin-Dikalium (entsprechend 5,49 mg/kg Padeliporfin) behandelt, ohne dass signifikante Sicherheitsprobleme auftraten.

Eine Verlängerung der Photosensibilisierung ist jedoch möglich, und die Vorsichtsmaßnahmen gegen Lichteinwirkung sollten weitere 24 Stunden lang beibehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Überdosierung des Laserlichts kann das Risiko einer unerwünschten extraprostatatischen Nekrose erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sensibilisatoren für die photodynamische/Radio-Therapie, ATC-Code: L01XD07

Wirkmechanismus

Padeliporfin verbleibt im Gefäßsystem. Bei Aktivierung mit Laserlicht mit einer Wellenlänge von 753 nm löst Padeliporfin eine Kaskade pathophysiologischer Ereignisse aus, die innerhalb weniger Tage zu einer fokalen Nekrose führen. Durch die Aktivierung im belichteten Gefäßsystem des Tumors werden Sauerstoffradikale ($\bullet\text{OH}$, O_2^{\bullet}) gebildet, die eine lokale Hypoxie verursachen, die wiederum die Freisetzung von Stickoxid ($\bullet\text{NO}$)-Radikalen induziert. Dies führt zu einer vorübergehenden arteriellen Gefäßerweiterung, die die Freisetzung des Vasokonstriktors Endothelin-1 auslöst. Durch den schnellen Verbrauch der $\bullet\text{NO}$ -Radikale durch Sauerstoffradikale werden, zusätzlich zur arteriellen Verengung, reaktive Stickstoffspezies (RNS, z. B. Peroxynitrit) gebildet. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die beeinträchtigte Deformierbarkeit die Aggregationsfähigkeit der Erythrozyten und die Bildung von Blutgerinnseln an der Verbindungsstelle zwischen der arteriellen Versorgung (speisende Arterien) und der Mikrozirkulation des Tumors verbessert, was wiederum zu einer Okklusion der Tumorgefäße führt. Verstärkt wird dies durch die RNS-induzierte Endothelzellapoptose und die Initiierung einer sich selbst ausbreitenden Nekrose von Tumorzellen durch die Peroxidation ihrer Membran.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs, die eine TOOKAD-VTP erhielten, wurde die Nekrose an Tag 7 mittels Magnetresonanztomographie (MRT) beobachtet. Es bestand ein Zusammenhang zwischen der abgegebenen Gesamtenergie und dem an Tag 7 beobachteten Nekrosevolumen. Der LDI entspricht dem Verhältnis der kumulativen Länge der belichteten Faserspitzen (cm) zum Volumen (ccm) des zu behandelnden Zielbereichs. Der Zielbereich entspricht dem Lappen, aus dem die positiven Biopsieproben entnommen wurden. Dessen Volumen wird gemessen, nachdem mithilfe der Behandlungsplanungssoftware ein Umriss um die Prostata gezeichnet wurde (die Prostata von den umliegenden Bereichen abgegrenzt wurde). In Phase-II-Studien waren Behandlungsbedingungen, die einem $\text{LDI} \geq 1$ entsprachen, bei einer einseitigen Behandlung mit einer mittleren Nekroserate im Zielbereich an Tag 7 von $89\% \pm 20,75$ assoziiert. Ein $\text{LDI} \geq 1$ schien mit einem größeren durch MRT ermittelten Nekrosevolumen an Tag 7 und einer größeren Anzahl an Patienten mit einer negativen Biopsie nach 6 Monaten assoziiert zu sein, als dies bei einem $\text{LDI} < 1$ der Fall war (siehe Abschnitt 4.2).

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der durch MRT ermittelten prozentualen Prostataneurose an Tag 7 und der Wahrscheinlichkeit einer negativen Prostatabiopsie bei der Nachkontrolle.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Phase-III-Studie (PCM301)

In der offenen Phase-III-Zulassungsstudie (PCM301), die in 10 Ländern in Europa durchgeführt wurde, wurden 413 Patienten in den TOOKAD-VTP- oder den Arm mit aktiver Überwachung (active surveillance, AS) randomisiert.

Die Haupteinschlusskriterien waren Niedrigrisiko-Prostatakrebs mit einem Prostata-Adenokarzinom mit einem Gleason-Score von höchstens 3+3, zwei oder drei positiv auf Krebs getesteten Kernen und einer maximalen Krebskernlänge von 5 mm in jedem beliebigen Kern (mindestens 3 mm bei Patienten, die nur einen positiven Kern aufwiesen), ein klinisches Stadium von bis zu T2a, PSA \leq 10 ng/ml und ein Prostatavolumen von mindestens 25 ccm und weniger als 70 ccm. Die Hauptausschlusskriterien waren alle vorherigen oder aktuellen Behandlungen gegen Prostatakrebs, jeglicher chirurgische Eingriff gegen gutartige Prostatavergrößerung, eine Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und Erkrankungen, die die Anwendung einer Vollnarkose ausschließen.

Der VTP-Eingriff umfasste eine 10-minütige i.v. Injektion mit 4 mg/kg TOOKAD, gefolgt von einer 22 Minuten und 15 Sekunden dauernden Belichtung mit Laserlicht mit einer Wellenlänge von 753 nm und einer Energie von 200 J/cm Faser, das über interstitielle, transperineal in die Prostata Drüse eingeführte optische Fasern abgegeben wurde. Bei einer einseitigen Erkrankung war eine fokale Behandlung eines Lappens anzuwenden. Bei einer beidseitigen Erkrankung (die bei Studieneintritt oder im Rahmen einer Nachuntersuchung entdeckt wurde) war eine beidseitige Behandlung entweder gleichzeitig oder nacheinander anzuwenden. Eine erneute Behandlung positiv auf Krebs getesteter Lappen im Rahmen der Nachkontrolle nach 12 Monaten war zulässig.

Im AS-Arm wurden serielle Messungen des absoluten PSA-Werts sowie ultraschallgeführte Prostatabiopsien nach 12 und 24 Monaten durchgeführt.

Die Studie hatte zwei co-primäre Endpunkte für TOOKAD-VTP im Vergleich zu AS:

- A: Die histologisch gesicherte Rate eines Nichtvorhandenseins von definitivem Krebs nach 24 Monaten.
- B: Die Differenz bei der Rate von Behandlungsfehlschlägen, definiert als eine beobachtete Krankheitsprogression von Prostatakrebs mit niedrigem Risiko zu Prostatakrebs mit mäßigem bzw. höherem Risiko. Prostatakrebs mit mäßigem/höherem Risiko wurde durch eines oder mehrere der folgenden Kriterien definiert: $>$ 3 definitiv positiv auf Krebs getestete Kerne; Gleason-Muster \geq 4 (primär oder sekundär); mindestens 1 Krebskern mit einer Länge von $>$ 5 mm; PSA $>$ 10 ng/ml bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen; Prostatakrebs im Stadium T3; Metastasen; durch Prostatakrebs bedingtes Ableben.

Alle Patienten hatten zu Studienbeginn einen Gleason-Score von \leq 3 + 3.

In jeder Tabelle werden außerdem die Ergebnisse von Patienten aufgeführt, die die Kriterien für die Indikation erfüllten (bei Patienten mit einseitigem, lokalisiertem Niedrigrisiko-Prostatakrebs waren solche mit sehr niedrigem Risiko ausgeschlossen).

In Tabelle 2 sind die Merkmale zu Studienbeginn nach Behandlungsarm aufgeführt.

Tabelle 2: PCM301 – Merkmale zu Studienbeginn nach Behandlungsarm in der Intention-to-treat(ITT)-Population und bei Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten

Merkmal	ITT-Population		Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten	
	TOOKAD-VTP-Arm N = 206	AS-Arm N = 207	TOOKAD-VTP-Arm N = 80	AS-Arm N = 78
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Bereich: min., max.	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Patienten im Alter von > 75 Jahren, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Einseitige Erkrankung, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Beidseitige Erkrankung, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Klinische Stadien				
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)
Gesamtanzahl positiv getesteter Kerne				
Mittelwert (SD)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Bereich: min., max.	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Geschätztes Prostatavolumen (ccm)				
Mittelwert (SD)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Bereich: min., max.	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Mittelwert (SD)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Bereich: min., max.	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Von den 206 randomisierten Studienteilnehmern im TOOKAD-VTP-Arm erhielten 10 aus verschiedenen Gründen, wie z. B. Studienabbruch, Erfüllen von Ausschlusskriterien, Nichteinhaltung der Vorgaben und andere medizinische Ereignisse, keine Behandlung.

In Tabelle 3 sind die co-primären Wirksamkeitsendpunkte in der gesamten Prostatadrüse und im behandelten Lappen beschrieben (ITT-Population und Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten)

Tabelle 3: PCM301 – Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte – Gesamte Prostata-drüse und behandelte(r) Lappen* – ITT-Population und Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten

Anzahl Studienteilnehmer mit	ITT-Population		Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten	
	TOOKAD-VTP-Arm N = 206	AS-Arm N = 207	TOOKAD-VTP-Arm N = 80	AS-Arm N = 78
A: Histologisch gesicherte Rate eines Nichtvorhandenseins von definitivem Krebs nach 24 Monaten				
Negative Biopsie, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Negative Biopsie im behandelten Lappen*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Kein Biopsieergebnis, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Studienteilnehmer, die einer radikalen Therapie unterzogen wurden und dadurch keiner Biopsie unterzogen wurden, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Andere Gründe ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Positive Biopsie, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Positive Biopsie im behandelten Lappen*, n (%)	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
^a Relatives Risiko (95%-KI) = 3,62 (2,50 ; 5,26) ; p-Wert < 0,001 ^b Relatives Risiko (95%-KI) = 3,24 (2,41 ; 4,36) ; p-Wert < 0,001 ^c Von den 60 Patienten, die einer radikalen Therapie unterzogen wurden, hatten 5 Patienten eine Biopsie in Monat 24. ^d Zum Beispiel: Studienabbruch, medizinischer Grund, Weigerung seitens des Studienteilnehmers ^e Relatives Risiko (95%-KI) = 4,39 (2,18 ; 8,83) ; p-Wert < 0,001 ^f Relatives Risiko (95%-KI) = 4,61 (2,60 ; 8,16) ; p-Wert < 0,001				
B: Differenz in der Rate von Behandlungsfehlschlägen, definiert als eine beobachtete Krankheitsprogression				
Anzahl der Studienteilnehmer mit Krankheitsprogression in Monat 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progression zu Gleason \geq 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Anzahl der Studienteilnehmer mit einer Krankheitsprogression im behandelten Lappen* in Monat 24, n (%)	24 (11,7) ⁱ	90 (43,5) ⁱ	7 (8,8) ^j	39 (50,0) ^j
^g Adjustierte Hazard Ratio (95%-KI) = 0,34 (0,24 ; 0,46) ; p-Wert \leq 0,001 ^h Adjustierte Hazard Ratio (95%-KI) = 0,31 (0,20 ; 0,50) ; p-Wert \leq 0,001 ⁱ Adjustierte Hazard Ratio (95%-KI) = 0,17 (0,12 ; 0,27) ; p-Wert \leq 0,001 ^j Adjustierte Hazard Ratio (95%-KI) = 0,11 (0,05 ; 0,25) ; p-Wert \leq 0,001				

* Der/die behandelte(n) Lappen im AS-Arm war(en) definiert als der/die Lappen mit Erkrankung zu Studienbeginn.

Ein sekundäres Ziel war die Ermittlung des Unterschieds zwischen den beiden Armen im Hinblick auf die Anzahl der anschließenden radikalen Therapien gegen Prostatakrebs. Von 58 Patienten, die im TOOKAD-VTP-Arm eine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden nur 11 einer radikalen Therapie unterzogen, 18 Patienten unterzogen sich einem zweiten VTP-Eingriff, und 29 hatten am Ende der Studie keine weitere Behandlung erhalten. Von 121 Patienten, die im AS-Arm eine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden 54 einer radikalen Therapie unterzogen, und 67 hatten am Ende der Behandlung keinerlei aktive Behandlung erhalten. Patienten im AS-Arm wurde keine anschließende VTP angeboten. Bei der Beurteilung der allgemeinen Verträglichkeit bis Monat 24 wurden Patienten, die sich nach Aufnahme in die Studie einer radikalen Therapie unterzogen, ebenfalls in die Zählung der Prostatasymptome bzw. der Inzidenz von Erektionsstörungen aufgenommen.

Tabelle 4: PCM301 – Anzahl der Patienten mit radikaler Behandlung nach 24 Monaten – ITT-Population und Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten

Merkmal	ITT-Population		Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten	
	TOOKAD-VTP-Arm N = 206	AS-Arm N = 207	TOOKAD-VTP-Arm N = 80	AS-Arm N = 78
Anzahl Studienteilnehmer, die eine radikale Behandlung begannen, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Anzahl Studienteilnehmer, die nach einer Krankheitsprogression eine radikale Behandlung begannen, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Auswirkungen auf Harnwegserkrankungen (IPSS) und Erektionsfähigkeit (IEF) nach TOOKAD-VTP
Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, zeigte der International Prostate Symptoms Score (Internationaler Punktwert für Prostatasymptome, IPSS) in der Studie PCM301 einen mäßigen Anstieg 7 Tage nach dem VTP-Eingriff, und zwar sowohl bei der ITT-Population als auch bei Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten. Diese Ergebnisse hatten sich in Monat 3 verbessert und waren in Monat 6 wieder zu den Ausgangswerten zurückgekehrt; eine weitere Verbesserung fand bis Monat 24 statt. Im Arm mit der aktiven Überwachung verschlechterte sich der IPSS-Score im Zeitverlauf bis Monat 24 geringfügig.

Tabelle 5: PCM301 – Auswirkungen auf Harnwegserkrankungen (IPSS) – ITT-Population und Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten

	ITT-Population				Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten			
	TOOKAD-VTP-Arm		AS-Arm		TOOKAD-VTP-Arm		AS-Arm	
	n	Mittlerer Score (SD)	n	Mittlerer Score (SD)	n	Mittlerer Score (SD)	n	Mittlerer Score (SD)
Ausgangswert	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Tag 7	180	14,8 (8,64)	Nicht zutreffend		72	14,2 (8,89)	Nicht zutreffend	
Monat 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Monat 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Monat 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Monat 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Die Scores in Monat 24 umfassen Patienten, die sich einer radikalen Therapie unterzogen.

Wie Tabelle 6 entnommen werden kann, zeigten die Scores im 15 Fragen umfassenden Fragebogen „International Index of Erectile Function“ (IIEF-15) im VTP-Arm der Studie PCM301 im Bereich der Erektionsfähigkeit 7 Tage nach dem VTP-Eingriff eine deutliche Abnahme, mit einer anschließenden Verbesserung in den Folgemonaten bis Monat 24, und zwar sowohl in der ITT-Population als auch bei Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten.

Tabelle 6: PCM301 – Auswirkungen auf die Erektionsfähigkeit (IIEF) – ITT-Population und Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten

	ITT-Population				Patienten, die die Kriterien für die Indikation erfüllten			
	TOOKAD-VTP-Arm		AS-Arm		TOOKAD-VTP-Arm		AS-Arm	
	n	Mittlerer Score (SD)	n	Mittlerer Score (SD)	n	Mittlerer Score (SD)	n	Mittlerer Score (SD)
Ausgangswert	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Tag 7	165	11,5 (10,96)	Nicht zutreffend		68	10,1 (10,82)	Nicht zutreffend	
Monat 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Monat 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83 %)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Monat 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Monat 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

*Die Scores in Monat 24 umfassen Patienten, die sich einer radikalen Therapie unterzogen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von TOOKAD wurden an 42 gesunden männlichen menschlichen Probanden (ohne Photoaktivierung) sowie an 70 Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs (nach Photoaktivierung) untersucht.

Verteilung

Bei gesunden männlichen menschlichen Probanden lag das mittlere Verteilungsvolumen bei 0,064 l/kg bis 0,279 l/kg bei Dosierungen von 1,25 mg/kg bis 15 mg/kg Padeliporfin-Dikalium; dies legte eine Verteilung in die extrazelluläre Flüssigkeit nahe. Ein ähnliches mittleres Verteilungsvolumen wurde bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs beobachtet, die mit 2 mg/kg bzw. 4 mg/kg Padeliporfin-Dikalium behandelt wurden (0,09 l/kg bis 0,10 l/kg).

Padeliporfin-Dikalium wird stark an menschliche Plasmaproteine gebunden (99 %)

In-vitro-Studien legen nahe, dass TOOKAD wahrscheinlich kein Substrat der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 oder BSEP ist.

Biotransformation

Im Rahmen von *In-vitro*-Untersuchungen zum Stoffwechsel an menschlichen Lebermikrosomen und S9-Fractionen wurde ein minimaler Metabolismus von Padeliporfin beobachtet. In diesen Untersuchungen wurden keine Metaboliten von Padeliporfin beobachtet.

Es wurden keine *In-vitro*- oder *In vivo*-Studien mit radioaktiv markiertem Padeliporfin durchgeführt. Daher kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass *in vivo* möglicherweise eine gewisse Verstoffwechslung von Padeliporfin stattfindet.

In-vitro-Studien legen nahe, dass TOOKAD wahrscheinlich kein Inhibitor von CYP450-Enzymen ist.

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass TOOKAD P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP und BSEP nicht hemmt, es könnte jedoch die Transporter OATP1B1 sowie OATP1B3 hemmen (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Clearance von Padeliporfin-Dikalium bei gesunden männlichen Probanden, die mit einer Dosis von 1,25 mg/kg bis

15 mg/kg Padeliporfin-Dikalium behandelt wurden, lag in einem Bereich von 0,0245 l/h/kg bis 0,088 l/h/kg. Basierend auf einer populationsspezifischen Analyse der Pharmakokinetik liegt die geschätzte Halbwertszeit bei einer Dosierung von 4 mg/kg Padeliporfin-Dikalium bei $1,19 \text{ h} \pm 0,08$. Ein ähnliches Spektrum an mittleren Clearance-Werten wurde bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs beobachtet, die mit 4 mg/kg bzw. 2 mg/kg Padeliporfin-Dikalium behandelt wurden (0,04 l/h/kg bis 0,06 l/h/kg). Die Ausscheidung von Padeliporfin über den Urin war bei gesunden menschlichen Probanden sehr gering (< 0,2 % der Dosis). Unter Berücksichtigung der molekularen Masse und der sehr geringen Ausscheidung des Moleküls über den Urin ist eine Elimination über die Fäzes beim Menschen am wahrscheinlichsten.

Ältere Patienten

In Studien, bei denen pharmakokinetische Messungen durchgeführt wurden, wurden nur sehr wenige Patienten im Alter von über 75 Jahren aufgenommen; daher ist nicht bekannt, ob bei diesen älteren Patienten im Vergleich zu Patienten unter 75 Jahren ein Unterschied besteht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden männlichen menschlichen Probanden wurde gezeigt, dass die C_{\max} von 1,25 mg/kg bis 15 mg/kg Padeliporfin-Dikalium linear verläuft; dies deckt den therapeutischen Bereich ab.

Auswirkungen von Kovariaten auf die pharmakokinetischen Eigenschaften

Die Auswirkungen von Alter, Gewicht und ethnischer Herkunft wurden bei gesunden Probanden und bei Patienten untersucht.

Die Ergebnisse der populationsspezifischen PK-Untersuchung zeigten, dass Alter, ethnische Herkunft, Gesundheitszustand und Marker für die Leberfunktion wahrscheinlich keinen wesentlichen und biologisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von TOOKAD ausüben.

Das Körpergewicht der Patienten (Bereich 60 kg bis 120 kg) hatte einen geringfügigen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von TOOKAD bei Dosierungen von bis zu 5 mg/kg Padeliporfin-Dikalium.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Im Rahmen von *In-vitro*-Prüfungen zur Genotoxizität wurde festgestellt, dass Padeliporfin ein geringes Potenzial zur Induktion einer Klastogenität bei Belichtung mit ultraviolettem (UV)-Licht aufweist; dies korreliert mit dem Wirkmechanismus (Bildung reaktiver Sauerstoffspezies).

Es wurde nachgewiesen, dass Padeliporfin in Anwesenheit von UVA-Strahlung zytotoxisch ist (*in vitro*), und es wurde bei Meerschweinchen als phototoxisch eingestuft (*in vivo*).

Untersuchungen zur Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden mit Padeliporfin nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre

Nach der Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität von TOOKAD nach der Rekonstitution mit 5% Glucoselösung in der Durchstechflasche des Arzneimittels wurde für 8 Stunden bei 15 °C bis 25 °C sowie bei 5 °C ±3 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungszeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2° C-8° C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TOOKAD 183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas (Typ I), die mit einem Gummistopfen mit Aluminium-Bördelkappe verschlossen ist, der mit einem blauen Flip-off-Schnappdeckel aus Kunststoff abgedeckt ist und 183 mg Padeliporfin enthält.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

TOOKAD 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas (Typ I), die mit einem Gummistopfen mit Aluminium-Bördelkappe verschlossen ist, der mit einem weißen Flip-off-Schnappdeckel aus Kunststoff abgedeckt ist und 366 mg Padeliporfin enthält.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Herstellung der Lösung sollte in einer Umgebung mit gedimmtem Licht erfolgen.

TOOKAD wird durch Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit folgenden Komponenten hergestellt:

- 20 ml 5% Glucoselösung für TOOKAD 183 mg,
- 40 ml 5% Glucoselösung für TOOKAD 366 mg.

Die Durchstechflasche ist anschließend 2 Minuten lang vorsichtig zu schwenken. Jeder ml der dadurch hergestellten Lösung enthält 9,15 mg Padeliporfin. Die Durchstechflasche sollte 3 Minuten lang ohne weiteres Schütteln oder Bewegen in aufrechter Position stehen bleiben. Aufgrund der photosensibilisierenden Eigenschaften von TOOKAD sollte der Inhalt der Durchstechflasche anschließend in eine lichtundurchlässige Spritze überführt werden, die 3 Minuten lang in aufrechter Position zu halten ist, um dafür zu sorgen, dass jeglicher Schaum zusammenfällt. Zur Verabreichung des Arzneimittels an den Patienten sollten ein 0,22-µm-Injektionsfilter sowie ein lichtundurchlässiger Schlauch verwendet werden. Anschließend sollten die Standardverfahren zur Handhabung von Spritzen eingehalten werden.

Die rekonstituierte Lösung ist dunkel. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungszeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von TOOKAD in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Mit dem Informationsprogramm soll das Bewusstsein gesteigert und Informationen bezüglich der Anzeichen und Symptome bestimmter wichtiger identifizierter Risiken von Padeliporfin, einschließlich zur Photosensibilität, sowie Informationen zu den existierenden therapeutischen Ansätzen (einschließlich VTP mit TOOKAD) für die Behandlung dieser Art von Prostatakrebs und zum potenziellen Nutzen, den möglichen Risiken und den Unsicherheiten im Zusammenhang mit der TOOKAD-VTP bereitgestellt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen TOOKAD in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und alle Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie TOOKAD verschreiben und anwenden, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben oder diese bereitgestellt bekommen:

- Ratgeber für Patienten
- Leitfaden für Ärzte

Der Ratgeber für Patienten zu TOOKAD sollte die folgenden Hauptelemente enthalten:

- Informationen zu den existierenden therapeutischen Ansätzen (einschließlich VTP mit TOOKAD) zur Behandlung dieser Art von Prostatakrebs
- Informationen zum potenziellen Nutzen sowie den möglichen Risiken und Unsicherheiten im Zusammenhang mit einer TOOKAD-VTP, einschließlich: Unsicherheiten zum Langzeitnutzen von TOOKAD, Unsicherheiten zur Langzeitsicherheit von TOOKAD und Wirksamkeit/Sicherheit weiterer erforderlicher Behandlungen, wie z. B. radikaler Prostatektomie
- Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zur Wahrscheinlichkeit, dass diese auftreten, einschließlich: Erektionsstörungen, Harninkontinenz, Harnretention/Harnröhrenstriktur und Photosensibilität sowie Informationen zur Notwendigkeit, die Regeln zum Eigenschutz vor Licht nach dem Eingriff über einen Zeitraum von 48 Stunden einzuhalten.

Der Leitfaden für Ärzte zu TOOKAD sollte die folgenden Hauptelemente enthalten:

- Die Ansätze (einschließlich VTP mit TOOKAD) zur Behandlung der jeweiligen Art von Prostatakrebs und des potenzielle Nutzens und die möglichen Risiken und Unsicherheiten im Zusammenhang mit einer TOOKAD-VTP.
 - Angabe, dass nur in begrenztem Umfang Informationen vorliegen, die später als zwei Jahre nach der TOOKAD-VTP erfasst wurden, und daher aktuell keine Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einer TOOKAD-VTP verfügbar sind
 - Informationen zur Wirksamkeit/Sicherheit weiterer erforderlicher Behandlungen, wie z. B. radikaler Prostatektomie, fehlen derzeit
- Erläuterung, was der VTP-Eingriff umfasst, einschließlich der Notwendigkeit, die Regeln zum Schutz des Patienten vor Licht nach dem Eingriff über einen Zeitraum von 48 Stunden einzuhalten, und zwar aufgrund der photosensibilisierenden Wirkung von TOOKAD, sowie Bereitstellung eines Exemplars der Packungsbeilage von TOOKAD für den Patienten im Vorfeld des VTP-Eingriffs
- Erläuterung, welche Nebenwirkungen der Patient möglicherweise zu erwarten hat, sowie die Wahrscheinlichkeit, dass diese beim Patienten auftreten
- Erläuterung des Eingriffs sowie der relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse von TOOKAD mit einfachen Grafiken, die im Ratgeber für Patienten enthalten sind
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Langzeitwirksamkeit von TOOKAD und die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Krankheitsprogression, einschließlich der möglichen Auswirkungen auf die Wirksamkeit anschließender radikaler Therapien bei Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs, eingehender zu untersuchen sowie um die Langzeitsicherheit von TOOKAD genauer zu beschreiben, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie an Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs im Vergleich zur Gruppe mit aktiver Überwachung (auf 7 Jahre angesetzte Anschlussstudie, einschließlich einer detaillierten Biopsiestudie) (PCM301 FU5) vorlegen.	Einreichung der endgültigen Studienergebnisse: 31.12.2020
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Langzeitwirksamkeit von TOOKAD und die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Krankheitsprogression, einschließlich der möglichen Auswirkungen auf die Wirksamkeit anschließender radikaler Therapien bei Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs (mit Ausnahme von Krebserkrankungen mit sehr niedrigem Risiko), eingehender zu untersuchen sowie um die Langzeitsicherheit von TOOKAD genauer zu beschreiben, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Langzeit-Beobachtungs-Kohortenstudie an Patienten mit einseitigem, lokalisiertem Niedrigrisiko-Prostatakrebs, die mit TOOKAD-VTP behandelt wurden (CLIN1501 PCM401), durchführen und ihre Ergebnisse vorlegen.	Einreichung der endgültigen Studienergebnisse: 31.12.2025

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOOKAD 183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Padeliporfin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 183 mg Padeliporfin (als Dikaliumsalz).
1 ml rekonstituierte Lösung enthält 9,15 mg Padeliporfin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1228/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOOKAD 183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Padeliporfin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 183 mg Padeliporfin (als Dikaliumsalz).
1 ml rekonstituierte Lösung enthält 9,15 mg Padeliporfin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1228/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOOKAD 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Padeliporfin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 366 mg Padeliporfin (als Dikaliumsalz).
1 ml rekonstituierte Lösung enthält 9,15 mg Padeliporfin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1228/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOOKAD 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Padeliporfin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 366 mg Padeliporfin (als Dikaliumsalz).
1 ml rekonstituierte Lösung enthält 9,15 mg Padeliporfin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1228/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

TOOKAD 183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung TOOKAD 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Padeliporfin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TOOKAD und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TOOKAD beachten?
3. Wie ist TOOKAD anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TOOKAD aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TOOKAD und wofür wird es angewendet?

TOOKAD ist ein Arzneimittel, das Padeliporfin (als Dikaliumsalz) enthält. Es wird zur Behandlung von erwachsenen Männern mit lokalisiertem Niedrigrisiko-Prostatakrebs in nur einem Prostatalappen angewendet. Dazu wird ein Verfahren eingesetzt, das als „vaskuläre photodynamische Therapie“ (VTP) bezeichnet wird. Die Behandlung wird unter Vollnarkose (Arzneimittel, die Sie in einen Schlafzustand versetzen, um Schmerzen und Beschwerden zu verhindern) durchgeführt.

Mithilfe von Hohlnadeln werden die Fasern an der richtigen Stelle in der Prostata positioniert. Nach Verabreichung von TOOKAD muss das Arzneimittel mittels Laserlicht aktiviert werden, das entlang einer Faser abgegeben wird, die das Licht auf den Krebs richtet. Das aktivierte Arzneimittel führt dann zum Absterben der Krebszellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TOOKAD beachten?

TOOKAD darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Padeliporfin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie sich einem Verfahren zur Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung, einschließlich einer transurethralen Prostataresektion (TURP), unterzogen haben.
- wenn Sie derzeit eine Behandlung gegen Prostatakrebs erhalten oder in der Vergangenheit erhalten haben.
- wenn bei Ihnen ein Problem mit der Leber, das „Cholestase“ genannt wird, diagnostiziert wurde.

- wenn bei Ihnen aktuell eine Verschlimmerung einer rektalen entzündlichen Darmerkrankung vorliegt.
- wenn bei Ihnen keine Vollnarkose oder invasiven Eingriffe durchgeführt werden können.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

TOOKAD darf nur von im VTP-Eingriff geschultem Fachpersonal angewendet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal,

- wenn bei Ihnen nach dem VTP-Eingriff eine Hautreizung oder Probleme mit dem Sehvermögen bzw. eine Augenreizung auftreten.
- wenn Sie Schwierigkeiten damit haben, eine Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.
- wenn bei Ihnen nach dem VTP-Eingriff ungewöhnliche Schmerzen auftreten.
- wenn bei Ihnen in der Vergangenheit bereits die Harnröhre verengt war oder Sie an Problemen mit dem Harnfluss gelitten haben.
- wenn bei Ihnen nach dem VTP-Eingriff ein ungewolltes Austreten von Urin auftritt.
- wenn bei Ihnen eine aktive entzündliche Darmerkrankung oder eine Krankheit aufgetreten ist, die möglicherweise das Risiko einer abnormalen Verbindung zwischen dem Rektum und der Harnröhre (rektourethrale Fistel) erhöht.
- wenn bei Ihnen Blutgerinnungsstörungen auftreten.
- wenn Ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist oder Sie eine kaliumarme Diät einhalten müssen.

Bisher liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor, die später als zwei Jahre nach dem VTP-Eingriff erfasst wurden; daher sind aktuell keine Daten verfügbar, die Aufschluss darüber geben, ob der Nutzen einer TOOKAD-VTP langfristig ist.

Sollte bei Ihnen eine weitere Behandlung erforderlich werden, so liegen derzeit nur in begrenztem Umfang Informationen bezüglich der Frage vor, ob eine TOOKAD-VTP die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse anderer Behandlungen (wie z. B. Operation zum Entfernen der Prostata oder Strahlentherapie) beeinflusst.

Lichtempfindlichkeit

Intensives Licht kann Hautreaktionen und Augenbeschwerden hervorrufen, während sich TOOKAD im Blutkreislauf befindet.

In den 48 Stunden nach dem Eingriff sollten Sie eine direkte Einwirkung von Sonnenlicht (einschließlich durch Fenster) sowie alle hellen Lichtquellen, sowohl in Gebäuden als auch im Freien, meiden. Dies schließt Sonnenbänke, helle Computerbildschirme (siehe nachstehende Vorsichtsmaßnahmen) und Untersuchungslichter von medizinischen Geräten ein.

Sonnencremes schützen Sie nicht gegen den Lichttyp (Nahinfrarot), der nach dem Eingriff zu Problemen führen kann.

Wenn bei Ihnen während des Krankenhausaufenthalts Haut- oder Augenprobleme auftreten, müssen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen, damit die Lichtmenge reduziert und besondere Sorgfalt angewendet werden kann, um Sie vor künstlichem und natürlichem Licht zu schützen.

Erste 12 Stunden nach dem VTP-Eingriff

Nach dem Eingriff sollten Sie eine Schutzbrille tragen und Sie werden mindestens 6 Stunden lang in einem Raum mit reduziertem Licht medizinisch überwacht.

Ihr Ärzteteam wird entscheiden, ob Sie das Krankenhaus am Abend des Tages Ihrer Behandlung verlassen können. Wenn Sie sich nicht vollständig von der Vollnarkose erholt haben sowie in Abhängigkeit von Ihrem Zustand müssen Sie unter Umständen über Nacht im Krankenhaus bleiben. Die Lichtmenge, der Sie ausgesetzt werden, muss reduziert werden, und Ihre Haut und Augen dürfen keinem Tageslicht ausgesetzt werden. Verwenden Sie nur Glühbirnen mit einer Höchstleistung von 60 Watt (bei Glühfadenlampen) bzw. 6 Watt (bei LED-Lichtern) oder 12 Watt (bei Leuchtstoff-Energiesparlampen). Sie dürfen aus einer Entfernung von 2 Metern fernsehen und ab einem

verstrichenen Zeitraum von 6 Stunden nach dem Eingriff elektronische Geräte wie Smartphones, Tablets und Computer verwenden. Wenn Sie am Tag ins Freie gehen müssen, müssen Sie Schutzkleidung und eine Schutzbrille mit hohem Schutzfaktor tragen, um Ihre Haut und Augen abzuschirmen.

12 bis 48 Stunden nach dem VTP-Eingriff

Sie können im Tageslicht ins Freie gehen, jedoch nur in schattigen Bereichen oder bei bewölktem Himmel. Sie sollten dunkle Kleidung tragen und darauf achten, dass Sie Ihre Hände und Ihr Gesicht vor Sonnenlicht schützen.

Wenn nach dem Eingriff 48 Stunden vergangen sind, können Sie wieder zu Ihren normalen Tätigkeiten übergehen und sich direktem Sonnenlicht aussetzen.

In klinischen Studien wurde TOOKAD keinen Patienten mit Lichtempfindlichkeitserkrankungen wie Porphyrie, Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht in der Vergangenheit oder photosensitiver Dermatitis in der Vergangenheit verabreicht. Aufgrund der kurzen Wirkdauer von TOOKAD wird jedoch davon ausgegangen, dass das Risiko einer gesteigerten Phototoxizität gering ist, vorausgesetzt, die Vorsichtsmaßnahmen gegen Lichteinwirkung werden strengstens eingehalten.

Bei Patienten, die eine intraokulare Anti-VEGF-Therapie (Arzneimittel, die angewendet werden, um das Wachstum neuer Blutgefäße zu verhindern) erhalten haben, könnte ein zusätzliches Risiko für eine Lichtempfindlichkeit der Augen bestehen. Wenn Sie zuvor eine VEGF-Therapie erhalten haben, sollten Sie besondere Vorsicht walten lassen, um Ihre Augen 48 Stunden nach der TOOKAD-Injektion vor Licht zu schützen. Die gleichzeitige Anwendung von systemischen VEGF-Inhibitoren und TOOKAD wird nicht empfohlen.

Informationen zu photosensibilisierenden Arzneimitteln können Sie außerdem dem Abschnitt „Anwendung von TOOKAD zusammen mit anderen Arzneimitteln“ entnehmen.

Schwierigkeiten mit dem Erreichen oder Aufrechterhalten einer Erektion

Kurz nach dem Eingriff sind gewisse Schwierigkeiten mit dem Erreichen oder Aufrechterhalten einer Erektion möglich; diese können länger als 6 Monate andauern.

Risiko einer Schädigung im Bereich um die Prostata

Da die Fasern, die das Licht transportieren, so eingeführt werden müssen, dass der gesamte Lappen der Prostata dem Licht ausgesetzt wird, ist es möglich, dass außerhalb der Prostata Schäden entstehen. Normalerweise betrifft dies nur das Fett im Bereich um die Prostata und fällt daher nicht ins Gewicht; allerdings können möglicherweise auch nahe gelegene Organe wie die Blase und das Rektum betroffen sein. Dies lässt sich in der Regel durch sorgfältige Planung vermeiden; sollte es dennoch auftreten, besteht das Risiko, dass sich eine abnormale Verbindung zwischen dem Rektum und der Blase oder Haut bildet. Dies ist äußerst selten.

Probleme mit der Harnröhre

Wenn Sie in der Vergangenheit eine Verengung der Harnröhre oder Probleme mit dem Harnfluss hatten, kann sich durch die Behandlung das Risiko eines schlechten Harnflusses und einer Harnverhaltung erhöhen.

Harninkontinenz

Es wurden Fälle von kurzzeitiger Harninkontinenz beobachtet, die von einer Harnwegsinfektion oder von Harndrang aufgrund einer Reizung der Harnröhre durch den Eingriff herrühren können. Dieser Zustand bessert sich von alleine oder durch Behandlung der Infektion.

Aktive entzündliche Darmerkrankung

Wenn bei Ihnen eine aktive entzündliche Darmerkrankung oder eine Krankheit aufgetreten ist, die möglicherweise das Risiko einer abnormalen Verbindung zwischen dem Rektum und der Harnröhre (rektourethrale Fistel) erhöht, sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Bewertung verabreicht werden.

Blutgerinnungsstörungen

Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen können aufgrund des Einführens der Nadeln für die Platzierung der Fasern, die das Laserlicht leiten, übermäßige Blutungen auftreten. Dies kann außerdem zur Bildung von blauen Flecken, zum Auftreten von Blut im Urin und/oder zu lokalen Schmerzen führen. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Blutgerinnungsstörungen den Erfolg der Behandlung beeinflussen, es wird jedoch empfohlen, Medikamente, die die Gerinnung beeinflussen, vor dem VTP-Eingriff und im Zeitraum unmittelbar danach abzusetzen.

Informationen zu den Auswirkungen von Gerinnungs- und Plättchenaggregationshemmern können Sie auch dem Abschnitt „Anwendung von TOOKAD zusammen mit anderen Arzneimitteln“ entnehmen.

Patienten mit einer kaliumarmen Diät

Dieses Arzneimittel enthält Kalium. Im Allgemeinen enthält die TOOKAD-Dosis weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium, d. h., das Arzneimittel ist im Wesentlichen „kaliumfrei“. Allerdings erhalten Patienten, die mehr als 115 kg wiegen, mehr als 1 mmol Kalium. Dies sollte von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder von Patienten mit kaliumarmer Diät berücksichtigt werden, bei denen ein Anstieg des Kaliumspiegels im Serum als schädlich angesehen wird.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden.

Anwendung von TOOKAD zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Einige Arzneimittel (insbesondere Arzneimittel, die photosensibilisierend wirken oder die Blutgerinnung beeinflussen) können Wechselwirkungen mit TOOKAD haben und sind daher vor Anwendung von TOOKAD abzusetzen. Möglicherweise dürfen Sie gewisse Arzneimittel einige Tage lang nach dem VTP-Eingriff nicht einnehmen. Ihr Arzt wird Sie außerdem beraten, welche Arzneimittel gegebenenfalls durch andere ersetzt werden können und wann die Einnahme dieser Arzneimittel nach dem Eingriff wiederaufgenommen werden kann.

Die folgenden Arten von Arzneimitteln gehören möglicherweise zu denen, zu deren vorübergehendem Absetzen Ihnen Ihr Arzt raten wird:

Arzneimittel mit einer potenziell photosensibilisierenden Wirkung:

- Bestimmte Antibiotika zur Behandlung von Infektionen (Tetracycline, Sulfonamide, Chinolone).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen (Phenothiazine).
- Bestimmte Arzneimittel, die bei Diabetes Typ 2 angewendet werden (blutzuckersenkende Sulfonamide).
- Bestimmte Arzneimittel gegen Bluthochdruck, Ödeme, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz (Thiaziddiuretika).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (Griseofulvin).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Amiodaron).

Diese Arzneimittel sollten mindestens 10 Tage vor dem Eingriff mit TOOKAD und mindestens 3 Tage lang nach dem Eingriff abgesetzt oder durch andere Behandlungen ohne photosensibilisierende Wirkungen ersetzt werden. Wenn das Absetzen eines photosensibilisierenden Arzneimittels (wie Amiodaron) nicht möglich ist, kann eine erhöhte Empfindlichkeit auftreten; in diesem Fall müssen Sie sich möglicherweise über einen längeren Zeitraum vor direktem Licht schützen.

Gerinnungshemmer (Arzneimittel, die eine Blutgerinnung verhindern)

Diese Arzneimittel (z. B. Acenocoumarol, Warfarin) sollten mindestens 10 Tage vor dem VTP-Eingriff mit TOOKAD abgesetzt werden.

Plättchenaggregationshemmer (Arzneimittel, die die Aggregation [das Verkleben] der Blutplättchen reduzieren und somit die Gerinnung verringern)

Diese Arzneimittel (z. B. Acetylsalicylsäure) sollten mindestens 10 Tage vor dem VTP-Eingriff mit TOOKAD abgesetzt und frühestens 3 Tage nach dem Eingriff wieder eingenommen werden.

Andere Arzneimittel, die eine Wechselwirkung mit TOOKAD aufweisen können

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Repaglinid, Atorvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Bosentan und Glyburid sollte am Tag der TOOKAD-Verabreichung und für mindestens 24 Stunden nach der Anwendung vermieden werden.

Verhütung

Sie oder Ihre Partnerin oder beide sollten eine wirksame Verhütungsmethode anwenden, um zu verhindern, dass Ihre Partnerin in den 90 Tagen nach dem VTP-Eingriff schwanger wird. Erfragen Sie bei Ihrem Arzt die anzuwendenden Verhütungsmethoden und wie lange diese anzuwenden sind. Wenn Ihre Partnerin innerhalb von drei Monaten nach Ihrer Behandlung schwanger wird, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt darüber informieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

TOOKAD ist nicht zur Behandlung von Frauen vorgesehen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TOOKAD hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da der Eingriff jedoch eine Vollnarkose beinhaltet, sollten Sie bis 24 Stunden nach Anwendung einer Vollnarkose keinen komplizierten Tätigkeiten, wie z. B. Autofahren oder Bedienen von Maschinen, nachgehen.

3. Wie ist TOOKAD anzuwenden?

TOOKAD darf nur in Krankenhäusern angewendet werden. Es darf nur von im VTP-Eingriff geschultem Fachpersonal angewendet werden.

Dosis

Die empfohlene TOOKAD-Dosis ist eine Einzeldosis mit 3,66 mg pro kg Körpergewicht, injiziert in eine Vene. Die Injektion dauert 10 Minuten.

Anweisungen für medizinisches Fachpersonal zur Rekonstitution von TOOKAD vor der Injektion können Sie dem Abschnitt „Rekonstitution des TOOKAD-Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung“ entnehmen.

Es wird nur der vom Krebs befallene Prostatalappen behandelt. Weitere VTP-Eingriffe an der Prostata werden nicht empfohlen.

VTP-Eingriff

Am Tag vor und zu Beginn des VTP-Eingriffs erfolgt eine Vorbereitung des Rektums, um es zu reinigen. Ihr Arzt verschreibt Ihnen unter Umständen Antibiotika zur Vermeidung einer Infektion sowie Alphablocker (Arzneimittel gegen Schwierigkeiten mit dem Wasserlassen). Sie erhalten eine Vollnarkose, um Sie vor dem VTP-Eingriff in einen Schlafzustand zu versetzen. Fasern zum Transport des Laserlichts werden mithilfe von Hohladeln in die Prostata drüse eingeführt. TOOKAD wird unmittelbar nach der Injektion aktiviert, indem von einem angeschlossenen Lasergerät erzeugtes Licht durch die Fasern geleitet und abgegeben wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Darüber hinaus kann das Einführen von Nadeln in die Prostata und das Einführen eines Harnkatheters für den Eingriff mit weiteren Nebenwirkungen einhergehen.

Bei der Anwendung von TOOKAD und dem VTP-Eingriff können Nebenwirkungen auftreten.

Wenn bei Ihnen eine oder mehrere der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen auftreten, **wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt:**

- Harnverhaltung (Unfähigkeit, Wasser zu lassen). In den Tagen nach dem VTP-Eingriff leiden manche Patienten unter Umständen an Schwierigkeiten (schwacher Urinstrahl aufgrund einer Verengung der Harnröhre) beim bzw. dem Unvermögen zum Wasserlassen. Dies kann das Einführen eines Katheters in Ihre Blase durch den Penis erforderlich machen; der Katheter bleibt einige Tage oder Wochen an Ort und Stelle, um den Urin abzuleiten.
- Nach dem Eingriff können Fieber, Schmerzen und Schwellungen im Bereich der Operation auftreten. Dies können Anzeichen einer Infektion der Harnwege, der Prostata oder des Genitalsystems sein. In diesem Fall sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, da bei Ihnen möglicherweise eine weitere Blut- oder Urinanalyse sowie eine Behandlung mit Antibiotika erforderlich ist. Diese Infektionen lassen sich in der Regel leicht behandeln.

Zusätzlich zu den vorstehend aufgeführten Nebenwirkungen können auch andere Nebenwirkungen auftreten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Probleme oder Schmerzen beim Wasserlassen (einschließlich Schmerzen oder Beschwerden beim Wasserlassen, Blasenschmerzen, Bedürfnis, dringend oder häufiger bzw. nachts Wasser zu lassen, unbeabsichtigtes Austreten von Urin),
- sexuelle Probleme (einschließlich Schwierigkeiten, eine Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten, ausbleibende Ejakulation, Verlust von sexuellem Verlangen oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr),
- Blut im Urin (Hämaturie),
- Dammverletzung, einschließlich blaue Flecken auf der Haut, blaue Flecken in der Nähe der Stelle, an der die Nadeln in die Prostata eingeführt werden, Schmerzen und Druckempfindlichkeit,
- Schmerzen und Beschwerden in den Genitalien (Entzündung der Hoden oder Nebenhoden, Schmerzen aufgrund einer Entzündung oder Fibrose der Prostata).

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- anorektale Beschwerden (Beschwerden im Bereich um den Anus und knapp im Inneren des Anus), Hämorrhoiden, Proktalgie (Schmerzen im Analbereich),
- Darmprobleme (einschließlich Durchfall oder gelegentliches Verschmutzen der Unterwäsche),
- allgemeine Schmerzen oder Schmerzen im Bewegungsapparat (Muskel-/Knochenschmerzen, Schmerzen in den Enden der Gliedmaßen, Rückenschmerzen oder Einblutungen in die Gelenke),
- Hämatospermie (Blut im Ejakulat),
- Bluthochdruck,
- erhöhte Blutfettwerte, erhöhte Laktatdehydrogenase, erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, erhöhte Kreatinphosphokinase, verringertes Kalium, erhöhtes prostataspezifisches Antigen (PSA),
- Hautreaktion, Erythem (Rötung), Ausschlag, Trockenheit, Juckreiz, Depigmentierung,
- Auffälligkeiten in Bluttests im Hinblick auf die Gerinnung,
- Beschwerden in der Bauchregion,
- Ermüdung (Müdigkeit).

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwindel, Sturz,
- Kopfschmerzen,
- Sensibilitätsstörung, Ameisenlaufen (Gefühl, als ob Insekten auf oder unter der Haut krabbeln würden),
- Augenreizung, Photophobie (Lichtunverträglichkeit),
- Belastungsdyspnoe (übermäßige Kurzatmigkeit während oder nach körperlicher Anstrengung),
- Gemütsstörung,
- Gewichtsabnahme.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TOOKAD aufzubewahren?

Sie werden dieses Arzneimittel nicht selbst aufbewahren müssen. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung des Facharztes aufbewahrt.

Die folgenden Informationen sind nur für den Facharzt bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Schildetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2° C-8° C).

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TOOKAD enthält

- Der Wirkstoff ist: Padeliporfin
Jede Durchstechflasche TOOKAD 183 mg enthält 183 mg Padeliporfin (als Kaliumsalz).
Jede Durchstechflasche TOOKAD 366 mg enthält 366 mg Padeliporfin (als Kaliumsalz).
1 ml rekonstituierte Lösung enthält 9,15 mg Padeliporfin.
- Der sonstige Bestandteil ist Mannitol.

Wie TOOKAD aussieht und Inhalt der Packung

TOOKAD ist ein dunkles Pulver.

Jeder Karton TOOKAD 183 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält eine bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas mit einem blauen Schnappdeckel.

Jeder Karton TOOKAD 366 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält eine bernsteinfarbene Durchstechflasche aus Glas mit einem weißen Schnappdeckel.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM. JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rekonstitution des TOOKAD-Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Lösung muss aufgrund der photosensibilisierenden Eigenschaften des Arzneimittels in einer Umgebung mit gedimmtem Licht hergestellt werden.

1. Die Lösung durch Hinzugeben folgender Komponenten rekonstituieren:
 - für TOOKAD 183 mg: **20 ml** einer 5% Glucoselösung in die Durchstechflasche, die das Pulver enthält;
 - für TOOKAD 366 mg: **40 ml** einer 5% Glucoselösung in die Durchstechflasche, die das Pulver enthält.
2. Die Durchstechflasche 2 Minuten lang vorsichtig schwenken. Die Konzentration in der fertigen Lösung beträgt 9,15 mg/ml.
3. Die Durchstechflasche 3 Minuten lang ohne weiteres Schütteln oder Bewegen in aufrechter Position stehen lassen.
4. Inhalt der Durchstechflasche in eine lichtundurchlässige Spritze überführen.
5. Die lichtundurchlässige Spritze in aufrechter Position 3 Minuten setzen lassen, damit etwaiger Schaum zusammenfällt.
6. Einen 0,22-µm-Injektionsfilter auf die Spritze setzen.
7. Einen lichtundurchlässigen Schlauch mit dem Filter verbinden.

Die rekonstituierte Injektionslösung ist dunkel.

Belichtung zur Photoaktivierung von TOOKAD

Direkt nach der Injektion wird TOOKAD lokal mit Laserlicht mit einer Wellenlänge von 753 nm aktiviert, das über interstitielle optische Fasern abgegeben und von einem Lasergerät mit einer Strahlungsleistung von 150 mW/cm Faser erzeugt wird; so wird 22 Minuten und 15 Sekunden lang eine Energie von 200 J/cm abgegeben.

Die Planung der Positionierung der optischen Fasern sollte zu Beginn des Eingriffs unter Verwendung der Behandlungsplanungssoftware erfolgen. Während des Eingriffs werden die optischen Fasern ausgewählt und transperineal und ultraschallgeführt in die Prostata drüse eingeführt, um im Zielgewebe einen Leuchtdichtefaktor (LDI) von ≥ 1 zu erreichen.

Aufbewahrungsbedingungen

Im Kühlschrank aufbewahren (2° C-8° C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Rekonstitution mit einer 5% Glucoselösung in der Durchstechflasche des Arzneimittels wurden die chemische und physikalische Stabilität von TOOKAD für 8 Stunden bei 15 °C bis 25 °C sowie bei $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungszeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.