

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOOKAD 183 mg polvo para solución inyectable

TOOKAD 366 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TOOKAD 183 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 183 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).

TOOKAD 366 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 366 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).

Un ml de solución reconstituida contiene 9,15 mg de padeliporfina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

El polvo es un liofilizado oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TOOKAD está indicado en monoterapia para pacientes adultos con adenocarcinoma de próstata unilateral de bajo riesgo, no tratados previamente, con una esperanza de vida igual o superior a 10 años y:

- Estadio clínico T1c o T2a,
- Índice de Gleason ≤ 6 , utilizando un método de biopsia de alta resolución,
- PSA ≤ 10 ng/ml,
- Tres cilindros positivos para cáncer con una longitud máxima del cilindro con cáncer de 5 mm en cualquiera de los cilindros ó 1-2 cilindros positivos para cáncer con afectación cancerosa ≥ 50 % en cualquiera de los cilindros o una densidad de PSA $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

4.2 Posología y forma de administración

TOOKAD está limitado exclusivamente a uso hospitalario. Debe ser administrado únicamente por personal que haya recibido formación en terapia fotodinámica focalizada vascular (*Vascular-Targeted Photodynamic therapy*, VTP).

Posología

La posología recomendada de TOOKAD es una dosis única de 3,66 mg/kg de padeliporfina.

TOOKAD se administra como parte de una VTP focalizada. El procedimiento VTP se realiza con anestesia general tras una preparación rectal. Se pueden prescribir antibióticos profilácticos y alfabloqueantes a criterio del médico.

No se recomienda la repetición del tratamiento en el mismo lóbulo, ni el tratamiento secuencial del lóbulo contralateral de la próstata (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática. Se espera que la exposición a la padeliporfina aumente o se prolongue en pacientes con insuficiencia hepática. No puede hacerse ninguna recomendación de dosis concreta. TOOKAD debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

TOOKAD está contraindicado en los pacientes con diagnóstico de colestasis (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

La excreción renal de TOOKAD es mínima, por lo que no hace falta ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Este medicamento contiene potasio. Esto debe ser tenido en cuenta (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste posológico específico en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de TOOKAD en la población pediátrica para la indicación de cáncer de próstata localizado de bajo riesgo no es relevante.

Forma de administración

TOOKAD es para uso intravenoso. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Estimulación luminosa para la fotoactivación de TOOKAD

La solución se administra mediante inyección intravenosa durante 10 minutos. A continuación, se aplica estimulación luminosa a la próstata durante 22 minutos y 15 segundos con luz láser a 753 nm a través de fibras ópticas intersticiales utilizando un dispositivo láser con una potencia de 150 mW/cm de fibra que libera una energía de 200 J/cm.

Al inicio del procedimiento debe programarse el posicionamiento de las fibras ópticas con el programa informático que ayuda a guiar el tratamiento. Durante el procedimiento, se seleccionan el número y la longitud de las fibras ópticas dependiendo de la forma y el tamaño de la próstata y se posicionan transperinealmente en la glándula prostática bajo control de ultrasonidos para lograr un índice de densidad luminosa (IDL) ≥ 1 en el tejido tratado. El tratamiento no debe administrarse a pacientes en los que no pueda lograrse un IDL ≥ 1 (ver sección 5.1).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Cualquier intervención previa en la próstata que pueda haber dañado el esfínter urinario interno, como una resección transuretral de la próstata (RTUP) para la hipertrofia benigna de próstata.

Tratamiento actual o previo para el cáncer de próstata.

Pacientes con diagnóstico de colestasis.

Exacerbación actual de una enfermedad intestinal inflamatoria rectal (ver sección 4.4).

Cualquier problema médico que impida la administración de un anestésico general o procedimientos invasivos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Localización del tumor

Antes del tratamiento, se debe localizar el tumor con exactitud y confirmarlo utilizando un método de biopsia de alta resolución basado en las mejores prácticas actuales, como son la RM multiparamétrica o la biopsia guiada por plantilla.

El tratamiento simultáneo de los dos lóbulos de la próstata se ha asociado a un peor resultado en estudios clínicos y no debe realizarse.

El número de pacientes que repitieron el tratamiento del lóbulo ipsilateral o recibieron tratamiento secuencial del lóbulo contralateral es insuficiente para evaluar la eficacia y la seguridad de un segundo procedimiento VTP con TOOKAD.

Seguimiento posterior a TOOKAD-VTP

Se dispone de datos limitados de biopsias realizadas más de 2 años después del tratamiento con TOOKAD, por lo que no se ha establecido su eficacia a largo plazo. Se ha detectado tumor residual en biopsias del lóbulo tratado realizadas como seguimiento al cabo de 12 y 24 meses, normalmente fuera del volumen tratado, pero en ocasiones dentro de la zona de necrosis.

Se dispone de datos limitados sobre los resultados a largo plazo y las posibles consecuencias de una fibrosis local posterior al tratamiento con TOOKAD en caso de progresión de la enfermedad.

En la actualidad, se ha demostrado que la administración de TOOKAD-VTP retrasa la necesidad de tratamiento radical y su toxicidad asociada. Hará falta un seguimiento más largo para determinar si el tratamiento con TOOKAD-VTP será curativo en una proporción de pacientes.

Después del tratamiento con TOOKAD-VTP, se debe realizar a los pacientes un examen rectal digital (ERD) y vigilar su PSA en suero, incluida una evaluación de la dinámica del PSA (tiempo de duplicación del PSA y velocidad del PSA). Se debe analizar el PSA cada 3 meses durante los 2 años siguientes a la VTP y posteriormente cada 6 meses para evaluar la dinámica de este antígeno (tiempo de duplicación del PSA (TD) y velocidad del PSA). Se recomienda realizar un examen rectal digital (ERD) al menos una vez al año y con más frecuencia siempre que esté clínicamente justificado. Se recomienda realizar también una biopsia de rutina 2-4 años y 7 años después de la VTP y biopsias adicionales dependiendo de la evaluación del PSA. Se puede realizar una resonancia multiparamétrica (RMmp) para mejorar la toma de decisiones, aunque de momento no para reemplazar a la biopsia. En caso de obtenerse biopsias positivas, se debe recomendar un tratamiento radical a los pacientes que excedan el umbral de la enfermedad de bajo riesgo (esto es, un índice de GS > 6, > 3 cilindros positivos o una longitud > 5 mm en cualquiera de los cilindros).

Tratamiento radical después del procedimiento VTP

La seguridad y la eficacia de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia) posterior no están claras. Se dispone de información limitada sobre la seguridad y la eficacia de la prostatectomía radical después del tratamiento con TOOKAD-VTP. En pequeñas series quirúrgicas, se han dado casos de tumores T3, márgenes positivos e impotencia. En los 24 meses del estudio pivotal de fase 3 realizado a escala europea, ningún paciente se sometió a radioterapia radical después del tratamiento con TOOKAD-VTP.

Fotosensibilidad

Existe riesgo de fotosensibilidad cutánea y ocular con exposición a la luz después del tratamiento con TOOKAD-VTP.

Es importante que todos los pacientes sigan las precauciones siguientes respecto a la luz en las 48 horas siguientes al procedimiento para reducir el riesgo de lesiones en la piel y los ojos.

Los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar directa (incluso a través de las ventanas) y toda fuente de luz intensa, tanto en interiores como al aire libre. Se incluyen aquí camas solares, pantallas

de ordenador con brillo y luces de exploración médica, como oftalmoscopios, otoscopios y equipos de endoscopia, en las 48 horas siguientes al procedimiento VTP.

Las cremas con filtro solar no protegen contra la luz del infrarrojo cercano y, en consecuencia, no proporcionan protección suficiente.

Si el paciente siente molestias en la piel o los ojos durante su hospitalización, se deberá reducir el nivel de iluminación y adoptar medidas adicionales para proteger al paciente de la luz artificial y natural.

Primeras 12 horas después del procedimiento VTP

El paciente deberá usar gafas protectoras y se le debe mantener bajo vigilancia médica durante al menos 6 horas en una habitación en penumbra.

Podrá recibir el alta por la noche de ese mismo día, a criterio del médico.

El paciente deberá permanecer en un lugar en penumbra sin exposición directa de la piel y los ojos a la luz diurna. El paciente podrá utilizar únicamente bombillas de luz incandescente con una potencia máxima de 60 vatios o equivalente (esto es, 6 vatios para las luces LED, 12 vatios para las luces fluorescentes de baja energía).

El paciente podrá ver la televisión a una distancia de 2 metros y, a partir de las 6 horas, utilizar dispositivos electrónicos como móviles, tabletas y ordenadores. Si el paciente tiene que salir al exterior durante el día, deberá usar prendas de protección y gafas de elevada protección para protegerse la piel y los ojos.

Primeras 12-48 horas después del procedimiento VTP

El paciente podrá salir al exterior durante el día, pero solo en zonas de sombra y cuando esté nublado. Deberá usar prendas oscuras y tener cuidado cuando exponga las manos y el rostro al sol.

El paciente podrá volver a su actividad normal y tolerar la luz solar directa 48 horas después del procedimiento.

Ningún paciente con dermatitis fotosensible, enfermedades de la piel como porfiria o antecedentes de sensibilidad a la luz solar ha recibido TOOKAD en estudios clínicos. Sin embargo, la corta duración de la acción de TOOKAD significa que el riesgo de que aumente la fototoxicidad debe ser pequeño, siempre que estos pacientes sigan estrictamente las precauciones para evitar la exposición a la luz.

Podría existir un riesgo adicional de fotosensibilidad ocular en pacientes que hayan recibido tratamiento intraocular anti-VEGF. Los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con VEGF deben tener especial cuidado en protegerse los ojos de la luz en las 48 horas siguientes a la inyección de TOOKAD. No se recomienda el uso concomitante de inhibidores sistémicos del VEGF con TOOKAD.

Ver en la sección 4.5 las interacciones con medicamentos fotosensibilizantes.

Disfunción eréctil

Puede haber disfunción eréctil aunque se evite una prostatectomía radical.

Es posible que haya cierto grado de disfunción eréctil poco después del procedimiento y que dure más de 6 meses (ver sección 4.8).

Necrosis extraprostática

Puede haber necrosis extraprostática en la grasa periprostática no asociada a síntomas clínicos.

Puede producirse una excesiva necrosis extraprostática como resultado de la calibración incorrecta del láser o la colocación incorrecta de las fibras ópticas (ver sección 4.8). En consecuencia, existe un riesgo potencial de daños en las estructuras adyacentes, como la vejiga o el recto, y la aparición de una

fistula rectouretral o externa. Se ha producido un caso de fistula urinaria como consecuencia de la colocación incorrecta de las fibras.

El equipo debe calibrarse con cuidado y emplear el programa informático que sirve para guiar el tratamiento y reducir el riesgo de necrosis extraprostática clínicamente significativa.

Retención urinaria y estenosis uretral

Los pacientes con antecedentes de estenosis uretral o con problemas de flujo urinario pueden tener un mayor riesgo de flujo insuficiente y retención de orina después del procedimiento VTP con TOOKAD. La retención de orina inmediatamente después del procedimiento se ha atribuido a edema prostático transitorio y generalmente bastó con volver a colocar una sonda durante un corto período.

Algunos meses después del procedimiento apareció flujo insuficiente de orina por estenosis uretral. En algunos casos, la localización bulbar sugirió que la estenosis estaba causada por el sondaje vesical. En otros casos, la estenosis uretral podría haber sido una consecuencia tardía de necrosis inducida por TOOKAD-VTP.

Aunque se excluyeron de los estudios clínicos, existe un riesgo potencial de aumento de la estenosis después del procedimiento VTP con TOOKAD en pacientes con estenosis previa (ver sección 4.8).

Incontinencia urinaria

El riesgo de causar daños en el esfínter puede minimizarse mediante una cuidadosa programación del posicionamiento de las fibras con el programa informático que ayuda a guiar el tratamiento. Se observó incontinencia urinaria intensa de larga duración en un paciente que se había sometido a una prostatectomía transuretral previa (RTUP). Este episodio no se consideró relacionado con un fallo del procedimiento, sino más bien con daños previos en el esfínter uretral interno como consecuencia de la RTUP. El procedimiento VTP con TOOKAD está contraindicado en pacientes con intervenciones prostáticas previas que puedan haber dañado el esfínter urinario interno, como una resección transuretral de la próstata (RTUP) por hipertrofia benigna de próstata (ver sección 4.3).

Enfermedad intestinal inflamatoria

El tratamiento con TOOKAD-VTP debe administrarse únicamente después de una minuciosa evaluación clínica a pacientes con antecedentes de enfermedad intestinal inflamatoria rectal activa o cualquier circunstancia que pueda aumentar el riesgo de formación de una fistula recto-uretral (ver sección 4.3).

Uso en pacientes con anomalías de la coagulación

Los pacientes con anomalías de la coagulación pueden presentar hemorragia excesiva debido a la inserción de las agujas necesarias para el posicionamiento de las fibras ópticas. Esto puede causar también hematomas, hematuria o dolor localizado. No se espera que un retraso en la coagulación vaya a reducir la eficacia del tratamiento con TOOKAD-VTP; sin embargo, se recomienda interrumpir la administración de medicamentos que afectan a la coagulación antes y durante el período inmediatamente posterior al procedimiento VTP (ver sección 4.5).

Uso en pacientes con una dieta baja en potasio

Este medicamento contiene potasio, pero, en general, la dosis administrada (3,66 mg/kg) contiene menos de 1 mmol (39 mg); es decir, esencialmente «no contiene potasio». No obstante, dicha cantidad se excederá en pacientes con un peso superior a 115 kg. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una función renal reducida o en pacientes que sigan una dieta baja en potasio en los que un aumento del potasio sérico sería perjudicial para su salud (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Transportadores OATP1B1 y OATP1B3

Los estudios *in vitro* predicen que es improbable que TOOKAD en concentraciones terapéuticas vaya a inhibir a las enzimas del citocromo P450, pero podría inhibir a los transportadores OATP1B1 y OATP1B3 (ver sección 5.2).

No se ha investigado clínicamente la magnitud de la interacción, pero no puede descartarse un aumento transitorio de la concentración plasmática de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 administrados conjuntamente. El uso de medicamentos que son sustratos de OATP1B1 o OATP1B3 (repaglinida, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, bosentán, gliburida), con los que se han observado reacciones adversas graves dependientes de la concentración, debe evitarse el día de la perfusión de TOOKAD y hasta por lo menos 24 horas después de la administración. La administración conjunta debe hacerse con precaución y se recomienda una estrecha vigilancia del paciente.

Fotosensibilizantes

La administración de medicamentos que pueden tener efectos fotosensibilizantes (como tetraciclinas, sulfonamidas, quinolonas, fenotiazinas, hipoglucémicos derivados de la sulfonilurea, diuréticos tiazídicos, griseofulvina o amiodarona) debe evitarse desde por lo menos 10 días antes del procedimiento con TOOKAD, hasta por lo menos 3 días después del procedimiento o sustituirlo por otros tratamientos sin propiedades fotosensibilizadores. Si no se puede suspender un medicamento fotosensibilizante (como la amiodarona), se deberá advertir al paciente del posible aumento de la sensibilidad a la luz solar y de que posiblemente tenga que protegerse de la exposición a la luz directa del sol durante un período de tiempo más largo (ver sección 4.2).

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:

Los medicamentos anticoagulantes y los que reducen la agregación plaquetaria (como el ácido acetilsalicílico) deberán suspenderse al menos 10 días antes del procedimiento con TOOKAD. Los medicamentos que previenen o reducen la agregación plaquetaria no deberán iniciarse hasta por lo menos 3 días después del procedimiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción

Si el paciente es sexualmente activo con una mujer que pueda quedarse embarazada, él o su pareja deberán usar un método anticonceptivo eficaz para prevenir el embarazo hasta 90 días después del procedimiento VTP.

Embarazo y lactancia

TOOKAD no está indicado para el tratamiento de mujeres.

Fertilidad

No se ha determinado la toxicidad reproductiva de la padeliporfina, ni sus efectos en la fertilidad. Ahora bien, en animales se han observado todas las etapas de la espermatogénesis. Se registró también un caso de degeneración epitelial seminífera mínima con vacuolación en un varón que había recibido dosis altas. Todos estos cambios se consideraron incidentales y probablemente relacionados con el procedimiento de administración intravenosa.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TOOKAD sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. No obstante, como el procedimiento se realiza con anestesia general, los pacientes no deben realizar tareas complejas como conducir o utilizar máquinas hasta 24 horas después del uso de un anestésico general.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en estudios clínicos de fase 2 y 3 fueron trastornos urinarios y del aparato reproductor: disuria (25,1 %), disfunción eréctil (21,1 %), hematuria (19,6 %), dolor/hematoma perineal (15,3 %), retención urinaria (13,3 %), micción imperiosa (9,0 %), polaquiuria (7,3 %), infección urinaria (5,5 %), incontinencia (5,3 %) e incapacidad eyaculatoria (5,0 %).

Se observaron también acontecimientos adversos inespecíficos probablemente asociados a la anestesia general: amnesia global transitoria, bradicardia, arritmia sinusal, fibrilación auricular, hipotensión, broncoespasmo, inflamación de la faringe, congestión de las vías respiratorias, náuseas, vómitos, estreñimiento, fiebre, hipotensión relacionada con un procedimiento. Asimismo, se describieron algunos casos de hepatotoxicidad (1,5 %), como elevación de las transaminasas. Todos ellos fueron de intensidad leve.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se presentan en la tabla 1 siguiente según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas que se consideran relacionadas con TOOKAD o con el dispositivo o el procedimiento utilizado en el estudio en el análisis de seguridad combinado (N = 398).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones genitourinarias ¹
	Poco frecuentes	Absceso prostático
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Disminución de la libido
		Trastorno afectivo
		Encopresis
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefaleas
		Mareos
		Ciática
		Trastornos sensitivos
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Hormigueo
		Irritación ocular
Trastornos vasculares	Frecuentes	Fotofobia
		Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Hipertensión
		Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hemorroides
		Molestias anorrectales ²
		Dolor abdominal
		Rectorragia ³
	Poco frecuentes	Molestias abdominales
		Heces anormales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Diarrea
		Toxicidad hepática ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Equimosis
	Poco frecuentes	Exantema
		Eritema
		Sequedad cutánea
		Prurito
		Despigmentación de la piel
Reacción cutánea		

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda ⁵
	Poco frecuentes	Dolor inguinal
		Hemorragia muscular
		Hemartrosis
		Dolor musculoesquelético
		Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Retención urinaria
		Hematuria
		Disuria ⁶
		Trastornos de la micción ⁷
	Frecuentes	Estenosis uretral
		Incontinencia urinaria ⁸
	Poco frecuentes	Hemorragia uretral
		Hemorragia uretral
		Trastornos urinarios
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Dolor perineal ⁹
		Disfunción sexual masculina ¹⁰
	Frecuentes	Prostatitis
		Dolor genital ¹¹
		Dolor prostático ¹²
		Hematospermia
	Poco frecuentes	Hemorragia genital
		Inflamación del pene ¹³
		Hemorragia prostática
		Inflamación testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Poco frecuentes	Astenia
		Dolor en el lugar del sondaje
		Fallo del dispositivo láser
		Hematoma en el lugar de la perfusión
		Nódulo
		Dolor
		Eritema en el lugar de aplicación
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Coagulación anormal ¹⁴
	Poco frecuentes	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre
		Aumento de los triglicéridos en sangre
		Aumento de la gamma-glutamil transferasa
		Aumento del colesterol en sangre
		Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
		Disminución del potasio en sangre
		Aumento de las lipoproteínas de baja densidad
		Aumento del recuento de neutrófilos
		Aumento del PSA
		Pérdida de peso
		Aumento del recuento de glóbulos blancos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Lesión perineal ¹⁵
	Poco frecuentes	Repetición del procedimiento quirúrgico
		Contusión
		Pérdidas de orina después del procedimiento
		Dolor relacionado con el procedimiento
		Secreción después del procedimiento
		Caídas

Los términos siguientes representan un grupo de reacciones adversas que describen un cuadro médico más que un único episodio.

¹ Infección genitourinaria (infección urinaria, orquitis, epididimitis, cistitis).

² Molestias anorrectales (proctalgia, tenesmo rectal).

³ Hemorragia rectal (hemorragia anal).

⁴ Hepatotoxicidad (aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa).

⁵ Dolor de espalda (protusión de un disco intervertebral).

⁶ Disuria (dolor de vejiga, espasmo de vejiga, vejiga hipertónica, espasmo uretral, dolor de las vías urinarias).

⁷ Trastornos de la micción (micción imperiosa, polaquiuria, nocturia, disminución del flujo urinario, esfuerzo para orinar).

⁸ Incontinencia urinaria (incontinencia con tenesmo, incontinencia, incontinencia urinaria de esfuerzo).

⁹ Dolor perineal (dolor pélvico).

¹⁰ Disfunción sexual masculina (disfunción eréctil, incapacidad eyaculatoria, dispareunia, trastorno de la eyaculación, hipospermia, eyaculación dolorosa, eyaculación retrógrada, disfunción sexual, disminución del volumen de semen).

¹¹ Dolor genital (dolor en el pene, dolor testicular, dolor escrotal, orquitis no infecciosa, inflamación del cordón espermático, contusión genital).

¹² Dolor prostático (prostatismo, trastornos prostáticos, fibrosis prostática).

¹³ Inflamación del pene (balanopostitis)

¹⁴ Coagulación anormal (aumento del dímero D de la fibrina, TTPa prolongado, aumento del CIN).

¹⁵ Lesión perineal (hematoma posterior al procedimiento, necrosis, hematoma perineal, hematoma pélvico).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Disfunción eréctil

En el estudio europeo de fase 3, 60 (30,5 %) pacientes del grupo de TOOKAD-VTP experimentaron disfunción eréctil y 16 (8,1 %) experimentaron incapacidad eyaculatoria. Cincuenta y tres (26,9 %) pacientes presentaron disfunción eréctil durante más de 6 meses, entre ellos 34 (17,3 %) en los que la disfunción eréctil no se había resuelto al final del estudio. Cuando el análisis se limitó a los pacientes que se sometieron a una VTP unilateral, 33 (16,8 %) pacientes presentaron disfunción eréctil durante más de 6 meses, entre ellos 17 (8,6 %) en los que la disfunción eréctil no se había resuelto al final del estudio.

Retención urinaria

En el estudio europeo de fase 3, 30 (15,2 %) pacientes presentaron retención urinaria. La mediana del tiempo hasta la aparición de la retención urinaria fue de 3 días (1-417). La mediana de la duración fue de 10 días (1-344).

Infecciones genitourinarias

Las infecciones más frecuentes fueron orquitis, epididimitis e infecciones urinarias, incluidas cistitis. En el estudio europeo de fase 3, 20 (10,2 %) pacientes en el grupo de TOOKAD-VTP experimentaron infección genitourinaria. En 5 (2,5 %) pacientes, la infección se consideró grave. La mediana del tiempo hasta la aparición de infecciones genitourinarias fue de 22,5 días (4-360). La duración de la mediana fue de 21 días (4-197).

Incontinencia urinaria

En el estudio europeo de fase 3, 25 (12,7 %) pacientes presentaron incontinencia urinaria (incluida incontinencia, incontinencia urinaria de esfuerzo e incontinencia con tenesmo). La mediana del tiempo hasta la aparición de la retención urinaria fue de 4 días (1-142). En 18 pacientes, la reacción adversa remitió con una mediana de duración de 63,5 días (1-360) y la reacción adversa persistía al final del estudio en 7 pacientes. Solo 1 (0,5 %) paciente presentó incontinencia urinaria (grado 3) intensa. Ninguno de estos pacientes necesitó cirugía por incontinencia.

Lesión perineal, dolor perineal y prostatitis

Se produjo lesión perineal y dolor perineal en 46 (23,4 %) pacientes en el estudio europeo de fase 3 controlado. En algunos casos, fue necesario un analgésico para aliviar el dolor perineal o las molestias anorrectales. Un paciente presentó dolor perineal que comenzó 35 semanas después del procedimiento VTP y duró cerca de 35 semanas antes de resolverse sin secuelas.

Siete (3,6 %) pacientes en el estudio europeo de fase 3 controlado presentaron prostatitis. Un paciente presentó prostatitis de grado 3 considerada grave, que comenzó 4 días después del procedimiento VTP y duró cerca de 31 días antes de resolverse sin secuelas.

Estenosis uretral

En el estudio pivotal europeo de fase 3, se observó estenosis uretral moderada o intensa en 2 (1,0 %) pacientes entre 5 y 6 meses después del procedimiento. Estos dos pacientes precisaron dilatación uretral (ver sección 4.4).

Otras reacciones adversas en los estudios de fase 2 del cáncer de próstata y autorización especial

Necrosis extraprostática

Se produjeron dos casos de necrosis extraprostática excesiva debido a una calibración incorrecta del láser, sin secuelas clínicas. Se produjo un caso de fístula uretral externa debido a una mala colocación de las fibras (ver sección 4.4).

Fototoxicidad

En un paciente tratado con 2 mg/kg de TOOKAD, se notificó un caso de neuropatía óptica isquémica de grado 3, 33 días después del procedimiento VTP. La neuropatía se resolvió con un pequeño defecto en el campo visual.

Absceso prostático

En el estudio realizado en Latinoamérica se notificó una reacción adversa grave de absceso prostático que se consideró intensa en un paciente sometido a un procedimiento VTP unilateral. El caso remitió en tres días.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se dispone de información limitada sobre las sobredosis de TOOKAD. Sujetos sanos han estado expuestos a dosis de hasta 15 mg/kg de padeliporfina dipotásica (lo que corresponde a 13,73 mg/kg de padeliporfina) sin activación luminosa y 23 pacientes han recibido tratamiento con 6 mg/kg de padeliporfina dipotásica (lo que corresponde a 5,49 mg/kg de padeliporfina) sin problemas de seguridad importantes.

No obstante, la fotosensibilización podría prolongarse y las precauciones adoptadas para evitar la exposición a la luz deben mantenerse durante otras 24 horas (ver sección 4.4).

Una sobredosis de luz láser puede aumentar el riesgo de necrosis extraprostática no deseable (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, sensibilizantes utilizados en terapia fotodinámica/radioterapia, código ATC: L01XD07

Mecanismo de acción

La padeliporfina es retenida en el sistema vascular. Cuando se activa mediante luz láser con una longitud de onda de 753 nm, desencadena una cascada de reacciones fisiopatológicas que producen necrosis focalizada al cabo de unos días. La activación en el interior de la vasculatura tumoral iluminada genera radicales de oxígeno ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$) que causan hipoxia local, con lo que se liberan radicales de óxido nítrico ($\bullet\text{NO}$). El resultado es una vasodilatación arterial transitoria que desencadena la liberación de un vasoconstrictor, la endotelina-1. El rápido consumo de radicales $\bullet\text{NO}$ por los radicales de oxígeno lleva a la formación de especies de nitrógeno reactivo (ENR) (como peroxinitrito), en paralelo a la constricción arterial. Además, se cree que la deformabilidad alterada favorece la agregabilidad de los eritrocitos y que la formación de coágulos de sangre en la interfaz de la irrigación arterial (arterias que riegan la zona) y la microcirculación tumoral produce oclusión de la vasculatura tumoral. Este proceso se ve favorecido por la apoptosis de las células endoteliales inducida por las ENR y el inicio de la necrosis autopropagada de las células tumorales mediante peroxidación de sus membranas.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron TOOKAD-VTP, se observó necrosis en la resonancia magnética (RM) realizada el día 7. Existió una correlación entre la energía total administrada y el volumen de la necrosis observada el día 7. El IDL se corresponde con el cociente de la longitud acumulada de las puntas de iluminación de las fibras (cm) y el volumen (cc) de la zona tratada. La zona tratada se corresponde con el lóbulo que contiene las biopsias positivas. Su volumen se mide después de la delineación de la próstata utilizando el programa informático que ayuda a guiar el tratamiento. En estudios de fase 2, las condiciones de tratamiento correspondientes a un $\text{IDL} \geq 1$ se asociaron a un porcentaje medio de necrosis de la zona tratada el día 7 del $89\% \pm 20,75$ con tratamiento unilateral. Aparentemente, el $\text{IDL} \geq 1$ se asoció a un mayor volumen de necrosis en la RM del día 7 y a una mayor proporción de pacientes con biopsia negativa a los 6 meses en comparación con un $\text{IDL} < 1$ (ver sección 4.2).

No hubo ninguna correlación significativa entre el porcentaje de necrosis de la próstata en la RM del día 7 y la probabilidad de una biopsia de próstata negativa en el seguimiento.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio de fase 3 (PCM301)

En el estudio pivotal de fase 3, abierto (PCM301), realizado en 10 países europeos, se aleatorizaron 413 pacientes a un grupo de TOOKAD-VTP o a un grupo de SA.

El criterio de inclusión principal fue la presencia de cáncer de próstata de bajo riesgo con adenocarcinoma de próstata con un índice de Gleason 3 + 3 como máximo, dos de tres cilindros positivos para cáncer y longitud máxima de un cilindro con cáncer de 5 mm en cualquiera de los cilindros (como mínimo 3 mm en los pacientes con solo un cilindro positivo), estadio clínico de hasta T2a, PSA ≤ 10 ng/ml y volumen de la próstata igual o superior a 25 cc e inferior a 70 cc.

Los criterios principales de exclusión fueron cualquier tratamiento previo o actual para el cáncer de próstata, cualquier intervención quirúrgica para la hipertrofia benigna de próstata, una esperanza de vida inferior a 10 años o trastornos médicos que impiden el uso de anestesia general.

El procedimiento VTP consistió en la inyección IV durante 10 minutos de 4 mg/kg de TOOKAD, seguida de iluminación durante 22 minutos y 15 segundos con luz láser de 753 nm a 200 J/cm de fibra aplicada mediante fibras ópticas intersticiales que se habían insertado transperinealmente en la glándula prostática. En caso de enfermedad unilateral, se aplicaría tratamiento focalizado en un lóbulo. En caso de enfermedad bilateral (descubierta al inicio del tratamiento o durante el seguimiento), se aplicaría un tratamiento bilateral, de forma simultánea o consecutiva. Se permitió la repetición del tratamiento de lóbulos que dieran positivo para el cáncer en el seguimiento realizado a los 12 meses.

La SA consistió en determinaciones seriadas absolutas del PSA y biopsia de próstata guiada por ultrasonidos a los 12 y 24 meses.

El estudio tuvo dos variables coprimarias para TOOKAD-VTP en comparación con SA:

- A: Tasa de ausencia de cáncer confirmado según la histología realizada a los 24 meses.
- B: Diferencia en la tasa de fracaso del tratamiento asociado a progresión observada de la enfermedad en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo frente a los pacientes con cáncer de próstata de riesgo moderado o alto. El cáncer de próstata de riesgo moderado o alto se definió como cualquiera de lo siguiente: > 3 cilindros claramente positivos para cáncer; patrón primario o secundario de Gleason ≥ 4 ; al menos un cilindro con cáncer con una longitud > 5 mm; PSA > 10 ng/ml en 3 mediciones consecutivas; cáncer de próstata en estadio T3; metástasis y muerte relacionada con el cáncer de próstata.

Todos los pacientes tenían un índice de Gleason $\leq 3 + 3$ en el momento basal.

En cada tabla se presentan también los resultados de los pacientes que cumplieron los criterios de la indicación (pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo unilateral, excluidos los de muy bajo riesgo).

En la tabla 2 pueden verse las características basales según el grupo de tratamiento.

Tabla 2: PCM301 – Características basales de la población por intención de tratar (IT) y los pacientes que cumplían los criterios de la indicación, según el grupo de tratamiento

Característica	Población IT		Pacientes que cumplían los criterios de la indicación	
	Grupo de TOOKAD-VTP N = 206	Grupo de SA N = 207	TOOKAD-Grupo de VTP N = 80	Grupo de SA N = 78
Edad (años)				
(media ± DE, %)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Intervalo: mín, máx	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pacientes ≥ 75 años, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Enfermedad unilateral, n (%)	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
Enfermedad bilateral, n (%)	49 (23,8)	44 (21,3)	No procede	No procede
Estadios clínicos				
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)
Número total de cilindros positivos				
(media ± DE, %)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Intervalo: mín, máx	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
Volumen estimado de la próstata (cc)				
Media (DE)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervalo: mín, máx	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
PSA (ng/ml)				
Media (DE)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Intervalo: mín, máx	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Diez de los 206 sujetos aleatorizados a TOOKAD-VTP no recibieron tratamiento por distintas razones, como la retirada del estudio, el incumplimiento de los criterios de exclusión, la falta de cumplimiento terapéutico y otros episodios médicos.

En la tabla 3 se describen las variables coprimarias de eficacia en la totalidad de la glándula prostática y en el lóbulo tratado (población IT y pacientes que cumplían los criterios de la indicación).

Tabla 3: PCM301 – Variables coprimarias de eficacia – Totalidad de la glándula prostática y lóbulo(s) tratado(s)* – Población IT y pacientes que cumplieran los criterios de la indicación.

Número de sujetos con	Población IT		Pacientes que cumplieran los criterios de la indicación	
	Grupo de TOOKAD-VTP N = 206	Grupo de SA N = 207	Grupo de TOOKAD-VTP N = 80	Grupo de SA N = 78
A: Tasa de ausencia de cáncer confirmado según la histología realizada a los 24 meses.				
Biopsia negativa, n (%)	101 (49,0) ^a	28 (13,5) ^a	36 (45,0) ^e	8 (10,3) ^e
Biopsia negativa en el lóbulo tratado*, n (%)	129 (62,6) ^b	40 (19,3) ^b	52 (65,0) ^f	11 (14,1) ^f
Sin resultados de biopsia, n (%)	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Sujetos que recibieron tratamiento radical, por lo que no se realizaron una biopsia, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) ^c	6 (7,5)	27 (34,6)
Otros motivos ^d , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
Biopsia positiva, n (%)	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
Biopsia positiva en el lóbulo tratado*, n (%)	39(18,9)	81(39,1)	17(21,3)	33(42,3)
^a Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 3,62 (2,50; 5,26); valor p < 0,001 ^b Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 3,24 (2,41; 4,36); valor p < 0,001 ^c Cinco de los 60 pacientes que recibieron tratamiento radical se hicieron una biopsia en el mes 24. ^d Por ejemplo: retirada del estudio, justificación médica, negativa del sujeto. ^e Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 4,39 (2,18; 8,83); valor p < 0,001 ^f Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 4,61 (2,60; 8,16); valor p < 0,001				
B: Diferencia en la tasa de fracaso del tratamiento asociado a progresión observada de la enfermedad				
Número de sujetos con progresión en el mes 24, n (%)	58 (28,2) ^g	121 (58,5) ^g	27 (33,8) ^h	53 (67,9) ^h
Progresión a Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
Número de sujetos con progresión en el lóbulo tratado* en el mes 24, n (%)	24(11,7) ⁱ	90(43,5) ⁱ	7(8,8) ^j	39(50,0) ^j
^g Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i>)ajustado (IC del 95 %) = 0,34 (0,24; 0,46); valor p < 0,001 ^h Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC del 95 %) = 0,31 (0,20; 0,50); valor p < 0,001 ⁱ Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC del 95 %) = 0,17 (0,12; 0,27) ; valor p ≤ 0,001 ^j Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC del 95 %) = 0,11 (0,05; 0,25); valor p < 0,001				

* El lóbulo(s) tratado en el grupo SA se definió como el lóbulo(s) con enfermedad en el momento basal.

Un objetivo secundario fue determinar la diferencia entre los dos grupos en lo que respecta a la tasa de tratamiento radical posterior para el cáncer de próstata. De los 58 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en el grupo de TOOKAD-VTP, solo 11 se sometieron a tratamiento radical, 18 se sometieron a un segundo procedimiento VTP y 29 no habían recibido ningún otro tratamiento al final del estudio. De los 121 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en el grupo de SA, 54 se sometieron a tratamiento radical y 67 no habían recibido ningún tratamiento activo al final del estudio. A los pacientes del grupo de SA no se les ofreció una VTP posterior. A la hora de evaluar la

tolerabilidad global el mes 24, se contabilizó también a los pacientes ya reclutados que se sometieron a un tratamiento radical en la puntuación de los síntomas prostáticos y la función eréctil.

Tabla 4: PCM301 – Número de sujetos con tratamiento radical a los 24 meses - Población IT y pacientes que cumplan los criterios de la indicación

Característica	Población IT		Pacientes que cumplan los criterios de la indicación	
	Grupo de TOOKAD-VTP N = 206	Grupo de SA N = 207	Grupo de TOOKAD-VTP N = 80	Grupo de SA N = 78
Número de sujetos que iniciaron un tratamiento radical, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Número de sujetos que iniciaron un tratamiento radical después de la progresión de la enfermedad, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

Efecto en la morbilidad urinaria (IPSS) y en la función eréctil (IIEF) tras el tratamiento con TOOKAD-VTP.

Como se muestra en la tabla 5, en el estudio PCM301 la puntuación internacional de los síntomas prostáticos (IPSS) registró un aumento moderado 7 días después del procedimiento VTP tanto en la población IT como en los pacientes que cumplan los criterios de la indicación. Estos resultados habían mejorado en el mes 3, retornaron a los valores basales en el mes 6 y siguieron mejorando hasta el mes 24. En el grupo de vigilancia activa, la puntuación IPSS empeoró ligeramente a lo largo del tiempo hasta el mes 24.

Tabla 5: PCM301 – Efecto en la morbilidad urinaria (IPSS) - Población IT y pacientes que cumplan los criterios de la indicación

	Población IT				Pacientes que cumplan los criterios de la indicación			
	Grupo de TOOKAD-VTP		Grupo de SA		Grupo de TOOKAD-VTP		Grupo de SA	
	n	Puntuación media (DE)	n	Puntuación media (DE)	n	Puntuación media (DE)	n	Puntuación media (DE)
Momento basal	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
Día 7:	180	14,8 (8,64)	No procede		72	14,2 (8,89)	No procede	
Mes 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
Mes 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
Mes 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
Mes 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

*Las puntuaciones en el mes 24 incluyen a pacientes que se sometieron a un tratamiento radical.

Como se muestra en la tabla 6, en el grupo de VTP del estudio PCM301, las puntuaciones del dominio de la función eréctil del Índice Internacional de la Función Eréctil de 15 preguntas (IIEF-15) registraron una marcada disminución 7 días después del procedimiento VTP, que fue seguida de una mejoría posterior en los meses siguientes hasta el mes 24 en la población IT y en los pacientes que cumplan los criterios de la indicación.

Tabla 6: PCM301 – Efecto en la función eréctil (IIEF) – Población IT y pacientes que cumplen los criterios de la indicación

	Población IT				Pacientes que cumplían los criterios de la indicación			
	Grupo de TOOKAD-VTP		Grupo de SA		Grupo de TOOKAD-VTP		Grupo de SA	
	n	Puntuación media (DE)	n	Puntuación media (DE)	n	Puntuación media (DE)	n	Puntuación media (DE)
Momento basal	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
Día 7	165	11,5 (10,96)	No procede		68	10,1 (10,82)	No procede	
Mes 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
Mes 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
Mes 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
Mes 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

Las puntuaciones en el mes 24 incluyen a pacientes que se sometieron a un tratamiento radical.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de TOOKAD se estudiaron en 42 varones sanos (sin fotoactivación) y en 70 pacientes con cáncer de próstata localizado (después de fotoactivación).

Distribución

En los varones sanos, el volumen medio de distribución varió entre 0,064-0,279 l/kg, con dosis de 1,25 a 15 mg/kg de padeliporfina dipotásica, lo que indica su distribución en el líquido extracelular. Se observó un volumen medio de distribución similar en los pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron dosis de 2 y 4 mg/kg de padeliporfina dipotásica (0,09-0,10 l/kg respectivamente). La padeliporfina dipotásica se une en una proporción elevada a las proteínas plasmáticas humanas (99 %).

Estudios *in vitro* indican que es poco probable que TOOKAD sea un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, gp-P, BCRP, MRP2 o BSEP.

Biotransformación

Se observó un metabolismo mínimo de la padeliporfina en estudios de metabolismo *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos y fracciones S9. En estos estudios no se observaron metabolitos de la padeliporfina.

No se han realizado estudios *in vitro* ni *in vivo* con padeliporfina marcada radiactivamente. En consecuencia, no puede descartarse la posibilidad de un cierto metabolismo *in vivo* de la padeliporfina.

Estudios *in vitro* indican que es poco probable que TOOKAD sea un inhibidor de las enzimas CYP450.

Estudios *in vitro* indican que TOOKAD no es un inhibidor de gp-P, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP y BSEP, pero podría serlo de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3 (ver sección 4.5).

Eliminación

El aclaramiento de la padeliporfina dipotásica en varones sanos tratados con dosis de 1,25 mg/kg a 15 mg/kg de padeliporfina dipotásica varió entre 0,0245 y 0,088 l/h/kg. Según los análisis de farmacocinética poblacional (FC poblacional), la semivida estimada es de 1,19 h ± 0,08 con una dosis de 4 mg/kg de padeliporfina dipotásica. Se observó un intervalo similar del aclaramiento medio en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con 4 mg/kg y 2 mg/kg de padeliporfina dipotásica (0,04-0,06 l/h/kg, respectivamente). La excreción urinaria de padeliporfina en sujetos sanos fue muy pequeña (< 0,2 % de la dosis). Teniendo en cuenta su masa molecular y la excreción urinaria

tan pequeña de la molécula, la eliminación fecal es la vía de eliminación más probable en el ser humano.

Pacientes de edad avanzada

Muy pocos pacientes mayores de 75 años participaron en estudios en los que se realizaron determinaciones farmacocinéticas, por lo que no se sabe si existe alguna diferencia entre esos pacientes de más edad y los pacientes menores de 75 años (ver secciones 4.2 y 5.1).

Linealidad/No linealidad

En varones sanos, se demostró que la $C_{m\acute{a}x}$ era lineal entre 1,25 mg/kg y 15 mg/kg de padeliporfina dipotásica y abarcaba el intervalo terapéutico.

Efectos de covariables en las propiedades farmacocinéticas

Se investigaron los efectos de la edad, el peso y la raza en voluntarios sanos y en pacientes.

Los resultados del estudio de FC poblacional indicaron que era poco probable que la edad, la raza, el estado de salud y los marcadores de la función hepática tuvieran un efecto importante y biológicamente significativo en la farmacocinética de TOOKAD.

El peso corporal de los pacientes (intervalo de 60 a 120 kg) tuvo un efecto sin importancia en los parámetros farmacocinéticos de TOOKAD con dosis de hasta 5 mg/kg de padeliporfina dipotásica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

En los ensayos de genotoxicidad *in vitro* se determinó que la padeliporfina tiene una capacidad débil para inducir clastogenicidad cuando se le aplica luz ultravioleta (UV); esto se correlaciona con el mecanismo de acción (formación de especies reactivas del oxígeno).

Se demostró que la padeliporfina era citotóxica en presencia de radiación UV (*in vitro*) y se consideró fototóxica en la cobaya (*in vivo*).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de toxicidad para la reproducción con padeliporfina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir:

5 años

Después de la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física de TOOKAD tras su reconstitución con solución de glucosa al 5 %, en su vial, durante 8 horas a 15-25 °C y a 5 ± 3 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de uso y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

TOOKAD 183 mg polvo para solución inyectable

Vial de vidrio ámbar de tipo I, cerrado con un tapón de caucho y un precinto de aluminio, cubiertos por una tapa levadiza de plástico azul, que contiene 183 mg de padeliporfina.

Tamaño de envase: 1 vial

TOOKAD 366 mg polvo para solución inyectable

Vial de vidrio ámbar de tipo I, cerrado con un tapón de caucho y un precinto de aluminio, cubiertos por una tapa levadiza de plástico blanco, que contiene 366 mg de padeliporfina.

Tamaño de envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La preparación de la solución debe tener lugar en un lugar en penumbra.

TOOKAD se prepara mediante reconstitución del polvo para solución inyectable con:

- 20 ml de solución de glucosa al 5 % para TOOKAD 183 mg,
- 40 ml de solución de glucosa al 5 % para TOOKAD 366 mg,

Seguidamente debe removerse el vial suavemente durante 2 minutos. Cada ml de la solución resultante contendrá 9,15 mg de padeliporfina. El vial debe mantenerse boca arriba durante 3 minutos sin agitarlo ni moverlo. Debido a las propiedades fotosensibilizantes de TOOKAD, el contenido del vial debe transferirse seguidamente a una jeringa opaca que se mantendrá boca arriba durante 3 minutos para asegurarse de que desaparezca cualquier espuma que pudiera haberse formado. Debe utilizarse un filtro de inyección de 0,22 µm y tubos opacos para administrar el medicamento al paciente. Deben seguirse las normas habituales para la manipulación de las jeringas.

La solución reconstituida es oscura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de uso y las condiciones de almacenamiento antes del uso serán responsabilidad del usuario.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 noviembre 2017

Fecha de la última renovación: 26 septiembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica «restringida» (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de TOOKAD en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del material informativo, incluyendo las formas de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa con las autoridades sanitarias nacionales.

El programa informativo está dirigido a concienciar e informar sobre los signos y síntomas de ciertos riesgos importantes identificados con la padeliporfina, incluida la fotosensibilidad, y también información sobre las opciones terapéuticas existentes (como VTP con TOOKAD) para el tratamiento del tipo de cáncer de próstata, los posibles beneficios, los riesgos y las incertidumbres de la VTP con TOOKAD.

El TAC debe asegurarse de que en todos los Estados miembros en los que se comercializa TOOKAD, a todos los profesionales de la salud y a los pacientes/cuidadores que prescriban, dispensen o utilicen TOOKAD, se les proporcione o tengan acceso al siguiente material informativo:

- Guía de información para el paciente
- Directrices para el médico

La guía de información para el paciente sobre TOOKAD debe contener los siguientes elementos básicos:

- Información sobre las opciones terapéuticas disponibles (incluida la VTP con TOOKAD) para el tratamiento del tipo de cáncer de próstata.
- Información sobre los posibles beneficios, riesgos e incertidumbres de la VTP con TOOKAD, como incertidumbres sobre los beneficios de larga duración de TOOKAD; incertidumbres sobre la seguridad a largo plazo de TOOKAD y eficacia/seguridad de cualquier tratamiento adicional requerido, como una prostatectomía radical.
- Información sobre las reacciones adversas a la medicación y la probabilidad de que ocurran, como disfunción eréctil, incontinencia urinaria, retención urinaria/estenosis uretral y fotosensibilidad, y la necesidad de seguir las instrucciones para protegerse de la luz después del procedimiento durante 48 horas.

Las directrices para el médico sobre TOOKAD deben contener los siguientes elementos fundamentales:

- Las opciones disponibles (entre ellas la VTP con TOOKAD) para el tratamiento del tipo de cáncer de próstata y los posibles beneficios, riesgos e incertidumbres de la VTP con TOOKAD.
 - Una declaración en la que se diga que la información disponible más de dos años después del procedimiento TOOKAD-VTP es limitada y, en consecuencia, que actualmente no se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de TOOKAD-VTP.
 - En la actualidad no se dispone de información sobre la eficacia y la seguridad de cualquier tratamiento posterior requerido, como una prostatectomía radical.
- Una explicación de lo que implica el procedimiento VTP, entre otras cosas la necesidad de seguir las instrucciones para proteger al paciente de la luz después del procedimiento durante 48 horas debido al efecto fotosensibilizante de TOOKAD y de entregar una copia del prospecto de TOOKAD a los pacientes antes del procedimiento VTP.
- Una explicación de los efectos adversos puede esperar el paciente y la probabilidad de que ocurran.
- Una explicación del procedimiento, así como de los resultados relevantes de eficacia y seguridad de TOOKAD con gráficos sencillos, incluida la guía de información para el paciente.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para investigar más a fondo la eficacia a largo plazo de TOOKAD y sus efectos en la progresión de la enfermedad, incluido su posible efecto en la eficacia de un tratamiento radical posterior en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo (excluido el de muy bajo riesgo), así como para caracterizar la seguridad a largo plazo de TOOKAD, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un estudio observacional a largo plazo en una cohorte de pacientes con cáncer de próstata localizado unilateral de bajo riesgo tratados con TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).	Presentación de los resultados finales del estudio: 30/06/2028

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOOKAD 183 mg polvo para solución inyectable
padeliporfina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 183 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).
Un ml de solución reconstituida contiene 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: Manitol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1228/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOOKAD 183 mg polvo para solución inyectable
padeliporfina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 183 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).
Un ml de solución reconstituida contiene 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: Manitol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1228/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOOKAD 366 mg polvo para solución inyectable
padeliporfina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 366 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).
Un ml de solución reconstituida contiene 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: Manitol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1228/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOOKAD 366 mg polvo para solución inyectable
padeliporfina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 366 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).
Un ml de solución reconstituida contiene 9,15 mg de padeliporfina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipiente: Manitol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1228/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

TOOKAD 183 mg polvo para solución inyectable TOOKAD 366 mg polvo para solución inyectable padeliporfina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TOOKAD y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TOOKAD
3. Cómo usar TOOKAD
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TOOKAD
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TOOKAD y para qué se utiliza

TOOKAD es un medicamento que contiene padeliporfina (en forma de sal potásica). Se utiliza para tratar a varones adultos con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo en solo un lóbulo, utilizando una técnica llamada terapia fotodinámica focalizada vascular (VTP). El tratamiento se realiza bajo anestesia general (medicamentos que le hacen dormir para que no sienta dolor ni molestias).

Se utilizan agujas huecas para insertar las fibras en el lugar adecuado en la próstata. Una vez administrado, TOOKAD tiene que ser activado mediante luz láser transmitida a lo largo de una fibra que dirige la luz hacia el cáncer. El medicamento así activado es capaz de destruir las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TOOKAD

No use TOOKAD

- si es alérgico a la padeliporfina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- le han realizado un procedimiento para tratar la hipertrofia benigna de próstata, como una resección transuretral de próstata (RTUP);
- está recibiendo o ha recibido en el pasado algún tratamiento para el cáncer de próstata;
- le han diagnosticado un problema con el hígado que se llama colestasis;
- presenta una exacerbación de la enfermedad intestinal inflamatoria rectal;
- no puede someterse a anestesia general ni a procedimientos invasivos.

Advertencias y precauciones

TOOKAD debe ser administrado únicamente por personal que haya recibido formación sobre el procedimiento VTP.

Consulte a su médico o enfermero si:

- nota alguna irritación de la piel, problemas visuales o irritación ocular después del procedimiento VTP;
- tiene dificultades para conseguir o mantener una erección;

- nota un dolor anormal después del procedimiento VTP;
- tiene antecedentes de estrechamiento de la uretra o problemas de flujo de la orina;
- experimenta incontinencia urinaria después del procedimiento VTP;
- padece una enfermedad intestinal inflamatoria activa o cualquier trastorno que pueda aumentar el riesgo de causar una conexión anormal entre el recto y la uretra (fístula recto-uretral);
- presenta alguna alteración de la coagulación sanguínea;
- tiene una función renal reducida o sigue una dieta con restricción de potasio.

Hasta la fecha, la información disponible más allá de dos años después del procedimiento VTP es limitada y, en consecuencia, actualmente no se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de TOOKAD-VTP.

Si requiere un tratamiento posterior, en este momento se dispone de información limitada sobre los efectos de TOOKAD-VTP en los resultados de eficacia y seguridad de otros tratamientos (como cirugía para extirpar la próstata o radioterapia).

Fotosensibilidad

La luz intensa puede causar reacciones cutáneas y molestias oculares mientras TOOKAD siga presente en la sangre circulante.

En las 48 horas siguientes al procedimiento, deberá evitar la exposición a la luz solar directa (incluso a través de las ventanas) y toda fuente de luz intensa, tanto en interiores como al aire libre. Se incluyen aquí camas solares, pantallas de ordenador con brillo (véanse precauciones más adelante) y luces de exploración médica.

Las cremas con filtro solar no protegen contra el tipo de luz (infrarrojo cercano) que puede causar problemas después del procedimiento.

Si durante su estancia en el hospital siente molestias en la piel o los ojos, deberá informar al médico o al personal de enfermería para que puedan reducir el nivel de intensidad luminosa y adoptar medidas adicionales para protegerle de la luz artificial y natural.

Primeras 12 horas después del procedimiento VTP

Después del procedimiento, deberá usar gafas protectoras y se le mantendrá bajo vigilancia médica durante al menos 6 horas en una habitación en penumbra.

El equipo médico que le atiende decidirá si puede abandonar el hospital la misma tarde de su tratamiento. Es posible que tenga que pernoctar en el hospital si no se ha recuperado totalmente de la anestesia general y dependiendo de su estado.

Deberá permanecer en condiciones de iluminación reducida, evitar la exposición de la piel y los ojos a la luz solar. Podrá utilizar únicamente bombillas de luz con una potencia máxima de 60 vatios (para las luces incandescentes), de 6 vatios (para las luces LED) o de 12 vatios (para luces fluorescentes de baja energía). Podrá ver la televisión a una distancia de 2 metros y, a partir de las 6 horas, podrá utilizar dispositivos electrónicos como móviles, tabletas y ordenadores. En el caso de que tenga que salir al exterior durante el día, tendrá que usar prendas protectoras y gafas de elevada protección para cubrirse la piel y los ojos.

Primeras 12-48 horas después del procedimiento VTP

Podrá salir al exterior durante el día, pero solo en zonas de sombra o cuando esté nublado. Deberá usar prendas oscuras y tener cuidado cuando exponga las manos y el rostro al sol.

Cuando hayan transcurrido 48 horas desde el procedimiento, podrá reanudar sus actividades normales y exponerse a la luz directa del sol.

Ningún paciente con trastornos de fotosensibilización, como porfiria o antecedentes de sensibilidad a la luz solar o dermatitis por fotosensibilidad ha recibido TOOKAD en estudios clínicos. Sin embargo, la corta duración de acción de TOOKAD significa que el riesgo de que aumente la fototoxicidad

debería ser pequeño, siempre que se sigan estrictamente las precauciones recomendadas para evitar la exposición a la luz.

Podría existir un riesgo adicional de fotosensibilidad ocular en pacientes que hayan recibido tratamiento intraocular anti-VEGF (medicamentos utilizados para prevenir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos). Si ha recibido tratamiento previo con un VEGF, debe tener especial cuidado en protegerse los ojos de la luz en las 48 horas siguientes a la inyección de TOOKAD. No se recomienda el uso concomitante de inhibidores sistémicos del VEGF con TOOKAD.

Ver también en la sección «Otros medicamentos y TOOKAD» los medicamentos fotosensibilizantes.

Dificultades para conseguir o mantener una erección

Es posible que tenga algunas dificultades para conseguir o mantener una erección poco después del procedimiento, que podrían durar más de 6 meses.

Riesgo de lesiones cerca de la glándula prostática

Puesto que las fibras que transmiten la luz tienen que insertarse de tal modo que se consiga la exposición de la totalidad del lóbulo de la glándula prostática, es posible que se produzcan ciertos daños en el exterior de la próstata. Normalmente, esto afecta únicamente a la grasa que rodea a la próstata y no es importante, pero algunos órganos cercanos, como la vejiga y el recto, podrían verse afectados. Estos daños normalmente se evitan con una cuidadosa planificación, pero si llegan a producirse existe el riesgo de que se forme una conexión anormal entre el recto y la vejiga o la piel. Estos casos son muy raros.

Problemas relacionados con la uretra

Si tiene antecedentes de estrechamiento de la uretra o problemas de flujo urinario, el tratamiento podría aumentar el riesgo de un flujo inadecuado y de retención de orina.

Incontinencia urinaria

Se ha observado incontinencia urinaria a corto plazo, que puede ser el resultado de una infección urinaria o de la necesidad imperiosa de orinar por irritación de la uretra como consecuencia del procedimiento. El estado del paciente mejora espontáneamente o con tratamiento de la infección.

Enfermedad inflamatoria intestinal activa

Si tiene una enfermedad intestinal inflamatoria activa o cualquier trastorno que pueda aumentar el riesgo de causar una conexión anormal entre el recto y la uretra (fistula recto-uretral), el tratamiento debe administrarse únicamente después de una cuidadosa evaluación.

Coagulación anormal

Los pacientes con coagulación anormal pueden sangrar en exceso con la inserción de las agujas necesarias para posicionar las fibras que guían la luz láser. El procedimiento puede causar también hematomas, sangre en la orina o dolor localizado. No se espera que la coagulación anormal afecte a la eficacia del tratamiento; sin embargo, se recomienda suspender la administración de cualquier medicamento que afecte a la coagulación antes y durante el período inmediatamente posterior al procedimiento VTP.

Ver también en la sección «Otros medicamentos y TOOKAD» los efectos de los anticoagulantes y los antiagregantes plaquetarios.

Pacientes que siguen una dieta con restricción de potasio

Este medicamento contiene potasio. En general, la dosis de TOOKAD contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio, es decir, esencialmente «no contiene potasio». Ahora bien, los pacientes que pesen más de 115 kg recibirán más de 1 mmol de potasio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con función renal reducida o en pacientes que sigan una dieta baja en potasio cuando un aumento del potasio sérico pueda ser perjudicial para su salud.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe administrarse a niños ni a adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y TOOKAD

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos (en particular cualquier medicamento que sea fotosensibilizante o que afecte a la coagulación sanguínea) pueden interactuar con TOOKAD y deben suspenderse antes de empezar a usar TOOKAD. Puede que tenga que dejar de tomar algunos medicamentos hasta varios días después del procedimiento VTP. Su médico le indicará también qué medicamentos pueden ser sustituidos por otros cuando proceda y cuándo podrá reanudar esos medicamentos después del procedimiento VTP.

Los siguientes tipos de medicamentos pueden estar entre los que su médico le indique que debe suspender temporalmente:

Medicamentos con un posible efecto fotosensibilizante

- Ciertos antibióticos utilizados para tratar infecciones (tetraciclinas, sulfonamidas, quinolonas).
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos (fenotiazinas).
- Ciertos medicamentos utilizados en la diabetes de tipo II (sulfamidas hipoglucemiantes).
- Ciertos medicamentos utilizados para hipertensión, edema, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal (diuréticos tiazídicos).
- Un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas (griseofulvina).
- Un medicamento utilizado para tratar la arritmia cardíaca (amiodarona).

Estos medicamentos deben suspenderse al menos 10 días antes del procedimiento con TOOKAD y hasta por lo menos 3 días después del mismo, o ser sustituido por otros tratamientos sin propiedades fotosensibilizantes. En el caso de que no pueda suspenderse un medicamento fotosensibilizante (como la amiodarona), es posible que se produzca un aumento de la sensibilidad, por lo que tendrá que protegerse de la exposición a la luz directa del sol durante un período de tiempo más largo.

Anticoagulantes (medicamentos que impiden la coagulación de la sangre)

Estos medicamentos (como acenocoumarol, warfarina) deberán suspenderse al menos 10 días antes del procedimiento VTP con TOOKAD.

Antiagregantes plaquetarios (medicamentos que reducen la agregación de las plaquetas (su adherencia) en la sangre y disminuyen la coagulación).

Estos medicamentos (como el ácido acetilsalicílico) deberán suspenderse al menos 10 días antes del procedimiento VTP con TOOKAD y no reanudarse hasta por lo menos 3 días después del mismo.

Otros medicamentos que pueden interactuar con TOOKAD

El uso de medicamentos como repaglinida, atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, bosentán y gliburida deberá evitarse el día de la administración de TOOKAD y hasta por lo menos 24 horas después de dicha administración.

Anticoncepción

Usted, su pareja o ambos deberán usar un anticonceptivo eficaz para prevenir que su pareja se quede embarazada en los 90 días siguientes al procedimiento VTP. Compruebe con su médico qué tipo de métodos de control de la natalidad debe utilizar y durante cuánto tiempo tiene que emplearlos. Si su pareja se queda embarazada en los tres meses siguientes a su tratamiento, deberá informar inmediatamente al médico.

Embarazo y lactancia

TOOKAD no está indicado para el tratamiento de mujeres.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de TOOKAD sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. No obstante, como el procedimiento se realiza con anestesia general, no deberá realizar tareas complejas como conducir o utilizar máquinas hasta 24 horas después del uso de un anestésico general.

3. Cómo usar TOOKAD

TOOKAD está limitado exclusivamente a uso hospitalario. Debe ser administrado únicamente por personal que haya recibido formación sobre el procedimiento VTP.

Dosis

La dosis recomendada de TOOKAD es de una dosis única de 3,66 mg por kg de peso corporal, inyectada en una vena. La inyección dura 10 minutos.

En la sección «Reconstitución de TOOKAD polvo para solución inyectable» pueden encontrarse instrucciones para los profesionales del sector sanitario sobre la reconstitución de TOOKAD antes de su inyección.

Se tratará únicamente el lóbulo que contiene el cáncer. No se recomienda la administración de procedimientos VTP adicionales de la próstata.

Procedimiento VTP

El día anterior y al comienzo del procedimiento VTP, se realizará una preparación rectal para la limpieza del recto. Su médico podría prescribirle antibióticos para prevenir infecciones y medicamentos alfabloqueantes (medicamentos que se administran para prevenir dificultades en la micción). Le administrarán un anestésico general para que se duerma antes del procedimiento VTP. El procedimiento consiste en la inserción de fibras capaces de transmitir la luz láser en la glándula prostática mediante el uso de agujas huecas. TOOKAD es activado inmediatamente después de la inyección aplicando luz a través de las fibras con un dispositivo láser conectado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Además, la inserción de agujas en la glándula prostática y la inserción de una sonda vesical para el procedimiento pueden producir otros efectos adversos.

TOOKAD y el procedimiento VTP pueden producir efectos adversos.

Informe inmediatamente a su médico si aparece alguno de los efectos adversos siguientes:

- Retención de orina (incapacidad de orinar). En los días siguientes al procedimiento VTP, algunos pacientes pueden tener dificultades (flujo insuficiente debido al estrechamiento de la uretra) o incapacidad para orinar. Esto puede exigir la inserción de una sonda hasta el interior de la vejiga a través del pene que se dejará colocada durante varios días o varias semanas para drenar la orina.
- Es posible que tenga fiebre, dolor o hinchazón en la zona de la intervención después del procedimiento. Pueden aparecer signos de infección de las vías urinarias, la próstata o el sistema genital. En este caso, deberá contactar con su médico, ya que podrían tener que hacerle más análisis de sangre u orina y administrarle un tratamiento con antibióticos. Estas infecciones suelen ser fáciles de tratar.

Además de los efectos adversos antes citados, pueden producirse otros.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Problemas o dolor al orinar (como dolor o molestias al orinar, dolor vesical, dolor de vejiga, necesidad de orinar de forma imperiosa, con más frecuencia o por la noche, incontinencia urinaria).
- Problemas sexuales (como dificultad para conseguir o mantener una erección, incapacidad de eyaculación, pérdida del deseo o dolor durante el coito).
- Sangre en la orina (hematuria).
- Dolor perineal, con hematomas en la piel, hematomas cerca del lugar de inserción de las agujas en la próstata, dolor y sensibilidad dolorosa.
- Dolor y molestias en los genitales (inflamación de los testículos o el epidídimo, dolor causado por inflamación o fibrosis de la próstata).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Molestias anorrectales (molestias cerca del ano y justo en su interior), hemorroides, proctalgia (dolor en la región anal).
- Problemas intestinales (como diarrea o incontinencia fecal ocasional).
- Dolor general y musculoesquelético (dolor de músculos/huesos, dolor al final de las extremidades, dolor de espalda y sangrado en las articulaciones).
- Hematospermia (presencia de sangre en el eyaculado).
- Presión sanguínea elevada.
- Aumento de los lípidos en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la creatina fosfoquinasa, disminución del potasio, aumento del antígeno prostático específico (PSA).
- Reacción cutánea, eritema (enrojecimiento), erupción, sequedad, prurito, despigmentación.
- Resultados anormales en los análisis de sangre relacionados con la coagulación.
- Molestias en la región abdominal.
- Cansancio.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Mareo, caída,
- Dolor de cabeza,
- Trastorno sensorial, hormigueo en la piel.
- Irritación ocular, fotofobia (intolerancia a la luz).
- Disnea de esfuerzo (dificultad respiratoria excesiva durante o después del ejercicio).
- Trastornos de estado de ánimo.
- Pérdida de peso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TOOKAD

Usted no tendrá que conservar este medicamento. La conservación del medicamento será responsabilidad del especialista.

Esta información está dirigida exclusivamente al especialista.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No usar este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD: La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TOOKAD

- El principio activo es la padeliporfina.
Cada vial de TOOKAD 183 mg contiene 183 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).
Cada vial de TOOKAD 366 mg contiene 366 mg de padeliporfina (en forma de sal dipotásica).
Un ml de solución reconstituida contiene 9,15 mg de padeliporfina.
- El otro componente es manitol.

Aspecto del producto y contenido del envase

TOOKAD es un polvo oscuro para solución inyectable.

Cada caja de TOOKAD 183 mg polvo para solución inyectable contiene un vial de vidrio ámbar con una tapa azul.

Cada caja de TOOKAD 366 mg polvo para solución inyectable contiene un vial de vidrio ámbar con una tapa blanca.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Reconstitución de TOOKAD polvo para solución inyectable

La solución debe prepararse en un lugar en penumbra debido a las propiedades fotosensibilizantes del medicamento.

1. Reconstituya la solución añadiendo:
 - para TOOKAD 183 mg: **20 ml** de una solución de glucosa al 5 % en el vial que contiene el polvo;
 - para TOOKAD 366 mg: **40 ml** de una solución de glucosa al 5 % en el vial que contiene el polvo;
2. Remueva el vial suavemente durante 2 minutos. La concentración final de la solución es de 9,15 mg/ml.
3. Deje que el vial repose en posición vertical durante 3 minutos sin agitarlo ni moverlo.
4. Transfiera el contenido del vial a una jeringa opaca.
5. Deje que la jeringa opaca repose en posición vertical durante 3 minutos para asegurarse de que desaparezca la espuma que pudiera haberse formado.
6. Coloque un filtro de inyección de 0,22 μm en la jeringa.
7. Conecte un tubo opaco al filtro.

La solución reconstituida para la perfusión es oscura.

Iluminación para la fotoactivación de TOOKAD

TOOKAD se activa localmente inmediatamente después de su inyección con luz láser a 753 nm aplicada a través de fibras ópticas intersticiales mediante un dispositivo láser con una potencia de 150 mW/cm de fibra, que libera una energía de 200 J/cm durante 22 minutos y 15 segundos. Al inicio del procedimiento debe programarse el posicionamiento de las fibras ópticas con el programa informático que ayuda a guiar el tratamiento. Durante el procedimiento, se seleccionan las fibras ópticas y se posicionan transperinealmente en la glándula prostática bajo control de ultrasonidos para lograr un índice de densidad luminosa (IDL) ≥ 1 en el tejido tratado.

Condiciones de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tras la reconstitución con solución de glucosa al 5 % en su vial, se ha demostrado la estabilidad química y física de TOOKAD durante 8 horas a una temperatura de 15-25 °C y de 5 ± 3 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de uso y las condiciones de almacenamiento antes del uso serán responsabilidad del usuario.