

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOOKAD 183 mg pulbere pentru soluție injectabilă

TOOKAD 366 mg pulbere pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TOOKAD 183 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 183 mg padeliporfin (sub formă de sare dipotasică).

TOOKAD 366 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține 366 mg padeliporfin (sub formă de sare dipotasică).

1 ml de soluție reconstituită conține 9,15 mg padeliporfin.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă. Pulberea este un liofilizat de culoare închisă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

TOOKAD este indicat în monoterapie la pacienții adulți cu adenocarcinom de prostată unilateral, cu risc scăzut, care nu au mai fost tratați anterior, cu o speranță de viață  $\geq 10$  ani și cu:

- Stadiul clinic T1c sau T2a,
- Scorul Gleason  $\leq 6$ , stabilit pe baza unei biopsii de înaltă rezoluție,
- PSA  $\leq 10$  ng/ml,
- 3 fragmente biopsice pozitive, cu o lungime maximă țesutului tumoral în biopsie de 5 mm în oricare dintre acestea sau 1-2 fragmente biopsice pozitive cu leziune canceroasă  $\geq 50$  % în oricare dintre acestea sau cu o densitate PSA  $\geq 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>.

### 4.2 Doze și mod de administrare

TOOKAD este restricționat doar pentru utilizare în spital. Medicamentul trebuie să fie utilizat numai de personal instruit în Terapia fotodinamică orientată vascular (Vascular-Targeted Photodynamic therapy – VTP).

#### Doze

Schema terapeutică recomandată pentru TOOKAD constă în administrarea unei singure doze de padeliporfin 3,66 mg/kg.

TOOKAD se administrează ca parte a procedurii VTP focale. Procedura VTP se efectuează sub anestezie generală, după pregătirea rectală. Medicul poate prescrie, conform propriului discernământ, profilaxie cu antibiotice și alfa-blocante.

Nu se recomandă repetarea tratamentului pe același lob sau tratamentul secvențial al lobului controlateral al prostatei (vezi pct. 4.4).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Expunerea la padeliporfin se așteaptă să fie mărită și/sau prelungită la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se pot face recomandări specifice privind doza. TOOKAD trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

TOOKAD este contraindicat la pacienții care au fost diagnosticați cu colestază (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență renală*

Excreția renală a TOOKAD este minimă, astfel încât nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Acest medicament conține potasiu. Acest lucru trebuie avut în vedere (vezi pct. 4.4).

#### *Vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

TOOKAD nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul cancerului de prostată localizat, cu risc scăzut.

### Mod de administrare

TOOKAD este destinat pentru administrare intravenoasă. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea TOOKAD înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### *Iluminare pentru fotoactivarea TOOKAD*

Soluția se administrează prin injecție intravenoasă, timp de 10 minute. Apoi, prostata este iluminată imediat, timp de 22 de minute și 15 secunde, cu lumină laser la 753 nm, furnizată prin fibre optice interstițiale de un dispozitiv laser, la o putere de 150 mW/cm de fibră, furnizând o energie de 200 J/cm.

Poziționarea fibrelor optice trebuie planificată la începutul procedurii, folosind software-ul de ghidare a tratamentului. În timpul procedurii, numărul și lungimea fibrelor optice sunt selectate în funcție de forma și mărimea prostatei, iar fibrele optice sunt poziționate transperineal la nivelul prostatei, sub ghidare cu ultrasunete, pentru a obține un indice de densitate luminoasă (Light Density Index – LDI)  $\geq 1$  în țesutul țintă. La pacienții la care nu se poate obține un LDI  $\geq 1$  nu trebuie să se administreze acest tratament (vezi pct. 5.1).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Orice intervenție chirurgicală anterioară asupra prostatei, în care sfincterul urinar intern ar fi putut fi lezat, inclusiv rezecția transuretrală a prostatei (TURP) pentru hipertrofie benignă de prostată.

Tratamentul curent sau anterior pentru cancerul de prostată.

Pacienții care au fost diagnosticați cu colestază.

Exacerbarea curentă a bolii intestinale inflamatorii la nivelul rectului (vezi pct. 4.4).

Orice afecțiune care împiedică administrarea unui anesteziec general sau efectuarea unor proceduri invazive.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Localizarea tumorii

Înainte de tratament, tumoarea trebuie să fie localizată cu precizie și confirmată ca fiind unilaterală, utilizând biopsia de înaltă rezoluție bazată pe cele mai bune practici actuale, cum ar fi strategiile bazate pe IRM-ul multiparametric sau procedurile de biopsie pe bază de șablon.

Tratamentul simultan al ambilor lobi ai prostatei a fost asociat cu un rezultat inferior în studiile clinice și nu trebuie administrat.

Numărul pacienților care au repetat tratamentul lobului ipsilateral sau la care s-a efectuat tratamentul secvențial al lobului controlateral nu este suficient pentru a determina eficacitatea și siguranța unei a doua proceduri TOOKAD-VTP.

##### Monitorizare după procedura TOOKAD-VTP

Rezultatele biopsiilor după 2 ani de la tratamentul cu TOOKAD sunt limitate, astfel încât eficacitatea pe termen lung nu a fost determinată. S-a descoperit o tumoare reziduală la biopsia de monitorizare a lobului tratat după 12 și 24 de luni, de obicei în afara volumului tratat, dar ocazional în zona de necroză.

Există date limitate privind rezultatele pe termen lung și potențialele consecințe ale cicatricilor locale după administrarea TOOKAD, în cazul progresiei bolii.

În prezent, s-a demonstrat că TOOKAD-VTP amână necesitatea unei terapii radicale și toxicitatea asociată acesteia. Va fi necesară o monitorizare mai îndelungată pentru a determina dacă terapia TOOKAD-VTP va avea efect curativ în cazul unui anumit număr de pacienți.

În urma procedurii TOOKAD VTP, pacienților trebuie să li se efectueze o examinare rectală digitală, iar valoarea serică a PSA trebuie monitorizată; o evaluare a dinamicii valorii serice a PSA (timpul de dublare a valorii PSA și viteza modificării valorii PSA) trebuie, de asemenea, efectuată. PSA trebuie să fie testat la interval de 3 luni în primii 2 ani după procedura VTP și apoi la interval de 6 luni, pentru a evalua dinamica valorii serice a PSA (timpul de dublare a valorii PSA și viteza modificării valorii PSA). Se recomandă efectuarea examinării rectale digitale cel puțin o dată pe an și mai des, dacă acest lucru se justifică clinic. Se recomandă efectuarea unei biopsii de rutină la 2-4 ani și la 7 ani după procedura VTP, cu biopsii suplimentare bazate pe evaluarea clinică/PSA. IRM-ul multiparametric poate fi utilizat pentru a îmbunătăți procesul de luare a deciziilor, dar nu pentru a înlocui, în prezent, biopsia. În cazul biopsiilor pozitive, pacienților care depășesc pragul pentru boala cu risc scăzut (adică au scorul Gleason > 6, > 3 fragmente biopsice pozitive sau lungimea unui fragment biopsic > 5 mm) trebuie să li se recomande o terapie radicală.

##### Terapie radicală după procedura VTP

Siguranța și eficacitatea terapiei radicale ulterioare (intervenție chirurgicală sau radioterapie) sunt incerte. Sunt disponibile informații limitate privind siguranța și eficacitatea prostatectomiei radicale după TOOKAD-VTP. În serii chirurgicale mici s-au raportat tumori T3, marje pozitive și impotență. În cele 24 de luni ale studiului pivot european de fază III, la niciun pacient nu s-a efectuat o radioterapie radicală după TOOKAD-VTP.

##### Fotosensibilitate

Există riscul de fotosensibilitate a pielii și ochilor în cazul expunerii la lumină după TOOKAD-VTP.

Este important ca toți pacienții să respecte următoarele măsuri de precauție privind expunerea la lumină timp de 48 de ore după efectuarea procedurii, pentru a reduce la minimum riscul de afectare a pielii și a ochilor.

Pacienții trebuie să evite expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv prin ferestre) și la toate sursele de lumină puternică, atât în interior, cât și în aer liber. Printre acestea se numără următoarele: aparatele de bronzat, ecranele luminoase ale monitoarelor computerelor și luminile de examinare medicală, cum ar fi oftalmoscoape, otoscoape și echipamente de endoscopie, timp de 48 de ore după procedura VTP.

Cremele de protecție solară nu protejează împotriva luminii infraroșii apropiate și, prin urmare, nu asigură o protecție adecvată.

Dacă pacientul raportează un disconfort la nivelul pielii sau ochilor în timpul spitalizării, se va reduce nivelul de iluminare și se vor lua măsuri suplimentare pentru a proteja pacientul de lumina artificială și naturală.

#### Primele 12 ore după procedura VTP

Pacientul trebuie să poarte ochelari de protecție și să fie ținut sub supraveghere medicală, timp de cel puțin 6 ore, într-un salon cu lumină slabă.

Pacientul poate fi externat în seara aceleiași zile, conform deciziei medicului.

Pacientul trebuie să rămână într-un mediu cu lumină slabă, fără expunerea directă a pielii și ochilor la lumina zilei. Pacientul poate folosi numai becuri incandescente cu o putere maximă de 60 de wați sau o sursă de lumină echivalentă (adică 6 wați pentru lămpile cu LED-uri, 12 wați pentru lămpile fluorescente cu consum redus de energie).

Pacientul se poate uita la televizor de la o distanță de 2 metri și poate utiliza dispozitive electronice, cum ar fi smartphone-uri, tablete și computere, după 6 ore. Dacă pacientul trebuie să iasă afară pe timpul zilei, trebuie să poarte haine de protecție și ochelari care să-i asigure o protecție ridicată, pentru a-și proteja pielea și ochii.

#### 12-48 de ore după procedura VTP

Pacientul poate ieși afară în timpul zilei, dar numai în zone umbrite sau când cerul este acoperit de nori. Trebuie să poarte haine închise la culoare și să fie atent atunci când își expune mâinile și fața la soare.

Pacientul își poate relua activitatea normală și poate tolera lumina directă a soarelui la 48 de ore după procedură.

Pacienților diagnosticați cu dermatită fotosensibilă, afecțiuni cutanate, cum ar fi porfiria, sau cu antecedente de sensibilitate la lumina soarelui, nu li s-a administrat TOOKAD în studiile clinice. Cu toate acestea, pe baza duratei scurte de acțiune a TOOKAD, se așteaptă ca riscul de fototoxicitate crescută să fie redus, cu condiția ca acești pacienți să respecte cu strictețe precauțiile privind expunerea la lumină.

Ar putea exista un risc suplimentar de fotosensibilitate oculară în cazul pacienților cărora li s-a efectuat terapie intraoculară anti-VEGF. Pacienții cărora li s-a efectuat anterior terapie VEGF trebuie să acorde o atenție specială protejării ochilor de lumină timp de 48 de ore după injectarea TOOKAD. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a inhibitorilor sistemici VEGF cu TOOKAD.

Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu medicamentele fotosensibilizante.

#### Disfuncție erectilă

Disfuncția erectilă poate să apară, chiar dacă se evită prostatectomia radicală.

Este posibil să apară un anumit grad de disfuncție erectilă la scurt timp după această procedură și poate dura mai mult de 6 luni (vezi pct. 4.8).

### Necroza extraprostatică

Este posibil să apară necroză extraprostatică în țesutul adipos periprostatic, care nu este asociată cu simptome clinice.

Necroza extraprostatică excesivă apare ca urmare a calibrării incorecte a laserului sau a amplasării necorespunzătoare a fibrelor optice (vezi pct. 4.8). Prin urmare, există un risc potențial de afectare a structurilor adiacente, cum ar fi vezica urinară și/sau rectul și dezvoltarea unei fistule recto-uretrale sau externe. O fistulă urinară a apărut în unul din cazuri, din cauza amplasării incorecte a fibrelor.

Echipamentul trebuie să fie calibrat cu atenție și trebuie utilizat software-ul de ghidare a tratamentului, pentru a reduce riscul de necroză extraprostatică semnificativă din punct de vedere clinic.

### Retenție urinară/strictură uretrală

Pacienții cu antecedente de strictură uretrală sau cu probleme de flux urinar pot prezenta un risc crescut de scădere a fluxului și de retenție urinară după procedura TOOKAD-VTP. Retenția urinară care apare imediat după procedură a fost atribuită edemului prostatic tranzitoriu și, în general, a fost necesară doar recateterizarea pe termen scurt.

Fluxul urinar redus cauzat de strictura uretrală a apărut la câteva luni după procedură. În anumite cazuri, localizarea la nivel bulbar a sugerat că stenoza a fost cauzată de cateterizarea urinară. În alte cazuri, stenoza uretrală poate fi o consecință tardivă a necrozei induse de TOOKAD-VTP.

Deși au fost excluși din studiile clinice, la pacienții cu stenoză preexistentă există un risc potențial de agravare a stenozei după procedura TOOKAD-VTP (vezi pct. 4.8).

### Incontinență urinară

Riscul de afectare a sfincterului poate fi minimizat prin planificarea atentă a amplasării fibrelor, utilizând software-ul de ghidare a tratamentului. Incontinența urinară severă pe termen lung a fost observată la un pacient cărui i s-a efectuat anterior o prostatectomie transuretrală (TURP). Această reacție nu a fost considerată a avea legătură cu o procedură defectuoasă, ci mai degrabă cu o leziune preexistentă la nivelul sfincterului uretral intern, ca urmare a TURP. Procedura TOOKAD-VTP este contraindicată la pacienții cărora li s-a efectuat anterior o intervenție la nivelul prostatei, în timpul căreia este posibil ca sfincterul urinar intern să fi fost lezat, inclusiv în cazul rezecției transuretrale a prostatei (TURP) din cauza hipertrofiei prostatice benigne (vezi pct. 4.3).

### Boală inflamatorie intestinală

Procedura TOOKAD-VTP trebuie utilizată la pacienții cu antecedente de boală inflamatorie intestinală activă la nivelul rectului sau cu orice altă afecțiune care poate crește riscul formării fistulei recto-uretrale numai după o evaluare clinică atentă (vezi pct. 4.3).

### Utilizare la pacienții cu coagulare anormală

Pacienții cu coagulare anormală pot prezenta sângerări excesive, din cauza inserției acelor necesare pentru poziționarea fibrelor optice. Acest lucru poate provoca, de asemenea, echimoze, hematurie și/sau dureri locale. Nu este de așteptat ca întârzierea coagulării să reducă eficacitatea tratamentului TOOKAD-VTP; cu toate acestea, se recomandă ca administrarea medicamentelor care afectează coagularea să fie întreruptă înainte și în perioada imediat următoare procedurii VTP (vezi pct. 4.5).

### Utilizare la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu

Acest medicament conține potasiu și, în general, doza administrată (3,66 mg/kg) va conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg), adică va fi, în esență, „fără potasiu”. Cu toate acestea, această doză va fi depășită la pacienții cu greutate mai mare de 115 kg. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală redusă sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu, în cazul în care o creștere a potasemiei este considerată nocivă (vezi pct. 4.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Transportorii OATP1B1 și OATP1B3

Studiile *in vitro* estimează că este puțin probabil ca TOOKAD, la concentrații terapeutice, să inhibe enzimele citocromului P450, dar poate inhiba transportorii OATP1B1 și OATP1B3 (vezi pct. 5.2).

Amploarea interacțiunii nu a fost investigată clinic, dar nu poate fi exclusă o creștere tranzitorie a concentrației plasmatice a substraturilor OATP1B1 și OATP1B3 administrate concomitent. Utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale OATP1B1 sau OATP1B3 (repaglinidă, atorvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină, bosentan, gliburidă), în cazul cărora s-au observat reacții adverse grave dependente de concentrația plasmatică, trebuie evitată în ziua administrării perfuziei cu TOOKAD și timp de cel puțin 24 de ore după administrare. Administrarea concomitentă trebuie efectuată cu atenție și se recomandă monitorizarea strictă.

##### Fotosensibilizatori

Administrarea medicamentelor cu potențiale efecte fotosensibilizante (cum sunt tetraciclinele, sulfonamidele, chinolonele, fenotiazinele, medicamentele hipoglicemice din clasa derivați de sulfoniluree, diureticele tiazidice, griseofulvina sau amiodarona) trebuie întreruptă cu cel puțin 10 zile înainte de procedura cu TOOKAD și timp de cel puțin 3 zile după procedură sau vor fi administrate alte tratamente fără efecte fotosensibilizante. Dacă nu este posibilă întreruperea administrării unui medicament fotosensibilizant (cum este amiodarona), pacientul trebuie să fie informat că poate apărea o sensibilitate crescută la lumina soarelui și poate fi necesar să se protejeze de expunerea directă la lumină pentru o perioadă mai lungă de timp (vezi pct. 4.2).

##### Anticoagulante și medicamente antiplachetare

Administrarea medicamentelor anticoagulante și a celor care scad agregarea plachetară (de exemplu, acidul acetilsalicilic) trebuie întreruptă cu cel puțin 10 zile înainte de procedura cu TOOKAD. Administrarea medicamentelor care blochează sau reduc agregarea plachetară nu trebuie reluată timp de cel puțin 3 zile după procedură.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Contraceptia

Dacă pacientul întreține relații sexuale cu femei aflate la vârsta fertilă, acesta și/sau partenera sa trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție, pentru a preveni sarcina, pe o perioadă de 90 de zile după procedura VTP.

##### Sarcina și alăptarea

TOOKAD nu este indicat în tratamentul femeilor.

##### Fertilitatea

Padeliporfinul nu a fost testat cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere și a fertilității. Cu toate acestea, la animale au fost observate toate stadiile de spermatogeneză. De asemenea, la masculii expuși la o doză mare s-a înregistrat degenerare epitelială seminiferă minimă, cu vacuolizare. Toate aceste modificări au fost considerate a fi incidentale și legate, probabil, de procedura administrării intravenoase.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

TOOKAD nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece procedura include anestezie generală, pacienții nu trebuie să efectueze sarcini complexe, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje, timp de 24 de ore după administrarea anestezicului general.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice de fază II și III au fost tulburări ale sistemului urinar și ale aparatului genital: disurie (25,1 %), disfuncție erectilă (21,1 %), hematurie (19,6 %), dureri perineale/hematom (15,3 %), retenție urinară (13,3 %), micțiune imperioasă (9,0 %), polakiurie (7,3 %), infecții ale tractului urinar (5,5 %), incontinență (5,3 %) și anejaculare (5,0 %).

Au fost observate, de asemenea, reacții adverse nespecifice legate de anestezia generală: amnezie globală tranzitorie, bradicardie, aritmie sinusală, fibrilație atrială, hipotensiune arterială, bronhospasm, inflamație faringiană, congestie a tractului respirator, greață, vărsături, constipație, febră cu valori mari, hipotensiune arterială indusă de procedură. Au fost raportate și unele cazuri de hepatotoxicitate (1,5 %), cum ar fi creșterea valorilor serice ale transaminazelor. Toate au prezentat o intensitate scăzută.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în tabelul 1, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ).

**Tabelul 1: Rezumatul reacțiilor adverse considerate a avea legătură cu TOOKAD și/sau cu dispozitivul de studiu și/sau cu procedura de studiu în analiza globală a siguranței (N = 398)**

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului urogenital <sup>1</sup>
	Mai puțin frecvente	Abces prostatic
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Scădere a libidoului
		Tulburări afective
		Encoprezis
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee
		Amețeli
		Sciatică
		Tulburări senzoriale
		Furnicături
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Iritație oculară
		Fotofobie
Tulburări vasculare	Frecvente	Hematom
		Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee de efort
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Hemoroizi
		Disconfort anorectal <sup>2</sup>
		Durere abdominală
		Hemoragie rectală <sup>3</sup>
	Mai puțin frecvente	Disconfort abdominal
		Materii fecale anormale
Diaree		
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate <sup>4</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Echimoză
	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate
		Eritem
		Xerodermie
		Prurit
Depigmentare a pielii		



<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>		
		Reacții cutanate		
Tulburări musculare și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri dorsale <sup>5</sup>		
	Mai puțin frecvente	Dureri inghinale		
		Hemoragie musculară		
		Hemartroză		
		Dureri musculo-scheletice		
		Dureri la nivelul extremităților		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Retenție urinară		
		Hematurie		
		Disurie <sup>6</sup>		
		Tulburări de micțiune <sup>7</sup>		
	Frecvente	Stenoză uretrală		
		Incontinență urinară <sup>8</sup>		
	Mai puțin frecvente	Hemoragie ureterală		
		Hemoragie uretrală		
		Tulburări ale tractului urinar		
	Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Foarte frecvente	Dureri perineale <sup>9</sup>	
Disfuncție sexuală la bărbați <sup>10</sup>				
Frecvente		Prostatită		
		Dureri genitale <sup>11</sup>		
		Dureri de prostată <sup>12</sup>		
		Hematospermie		
Mai puțin frecvente		Hemoragie genitală		
		Inflamare a penisului <sup>13</sup>		
		Hemoragie prostatică		
		Inflamare a testiculelor		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală		
	Mai puțin frecvente	Astenie		
		Durere la locul inserției cateterului		
		Defecțiune a dispozitivului cu laser		
		Echimoze la locul perfuziei		
		Noduli		
		Dureri		
		Eritem la locul de administrare		
Investigații diagnostice	Frecvente	Coagulare anormală <sup>14</sup>		
	Mai puțin frecvente	Creștere a concentrației plasmatică a lactat dehidrogenazei		
		Creștere a concentrației plasmatică a trigliceridelor		
		Creștere a concentrației plasmatică a gama-glutamiltransferazei		
		Creștere a concentrației plasmatică a colesterolului		
		Creștere a concentrației plasmatică a creatinfosfokinazei		
		Scădere a kaliemiei		
		Creștere a concentrației plasmatică a lipoproteinelor cu densitate scăzută		
		Creștere a numărului de neutrofile		
		Creștere a valorii serice a PSA-ului		
		Scădere în greutate		
		Creștere a numărului de leucocite		
		Leziuni, intoxicații și complicații legate de	Frecvente	Leziuni perineale <sup>15</sup>
			Mai puțin frecvente	Repetare a procedurii chirurgicale

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
procedurile utilizate		Contuzie
		Pierderi de urină postprocedurale
		Dureri induse de procedură
		Secreție postprocedurală
		Cădere

Următorii termeni desemnează un grup de reacții asociate, care descriu mai degrabă o afecțiune medicală decât o reacție adversă ca atare.

- <sup>1</sup> Infecții ale tractului urogenital (infecții ale tractului urinar, orhită, epididimită, cistită).
- <sup>2</sup> Disconfort anorectal (proctalgie, tenesme rectale).
- <sup>3</sup> Hemoragie rectală (hemoragie anală).
- <sup>4</sup> Hepatotxicitate (creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei, creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei).
- <sup>5</sup> Dureri dorsale (herniere a discului intervertebral).
- <sup>6</sup> Disurie (durere la nivelul vezicii urinare, spasm vezical, vezică hipertona, spasm uretral, durere la nivelul tractului urinar).
- <sup>7</sup> Tulburări de micțiune (micțiune imperioasă, polakiurie, nicturie, scădere a fluxului urinar, senzație de tensiune la urinare).
- <sup>8</sup> Incontinență urinară (incontinență imperioasă, incontinență, incontinență urinară de stres).
- <sup>9</sup> Dureri perineale (dureri la nivelul pelvisului).
- <sup>10</sup> Disfuncție sexuală la bărbați (disfuncție erectilă, anejaculare, dispareunie, tulburări de ejaculare, hipospermie, ejaculare dureroasă, ejaculare retrogradă, disfuncție sexuală, scădere a volumului de spermă).
- <sup>11</sup> Dureri genitale (dureri la nivelul penisului, testiculelor, scrotului, orhită neinfecțioasă, inflamare a cordonului spermatic, contuzii genitale).
- <sup>12</sup> Dureri la nivelul prostatei (prostatism, tulburări la nivelul prostatei, fibroză prostatică).
- <sup>13</sup> Inflamare a penisului (balanopostită).
- <sup>14</sup> Coagulare anormală [creștere a concentrației plasmatice a D-dimerilor fibrinei, timp de tromboplastină parțială activat (aPTT) prelungit, creștere a raportului normalizat internațional (INR)].
- <sup>15</sup> Leziuni perineale (hematom post-procedural, necroză, hematom perineal, hematom pelvian).

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Disfuncție erectilă*

În studiul european de fază III, 60 de pacienți (30,5 %) din grupul de tratament cu TOOKAD-VTP au prezentat disfuncție erectilă și 16 pacienți (8,1 %) au prezentat anejaculare. La 53 de pacienți (26,9 %) disfuncția erectilă a durat mai mult de 6 luni, iar la 34 dintre acești pacienți (17,3 %) disfuncția erectilă nu s-a remediat la sfârșitul studiului. Atunci când analiza a fost limitată la pacienții cărora li s-a efectuat procedura VTP unilaterală, 33 de pacienți (16,8 %) au prezentat disfuncție erectilă mai mult de 6 luni, iar la 17 dintre acești pacienți (8,6 %) disfuncția erectilă nu s-a remediat la sfârșitul studiului.

##### *Retenție urinară*

În studiul european de fază III, 30 de pacienți (15,2 %) au prezentat retenție urinară. Timpul mediu până la debutul retenției urinare a fost de 3 zile (1-417). Durata mediană a fost de 10 zile (1-344).

##### *Infecții urogenitale*

Cele mai frecvente infecții sunt orhita, epididimita și infecțiile tractului urinar, inclusiv cistita. În studiul european de fază III, 20 de pacienți (10,2 %) din grupul de tratament cu TOOKAD-VTP au prezentat infecții urogenitale. La 5 pacienți (2,5 %) infecția a fost considerată gravă. Timpul median până la debutul infecțiilor urogenitale a fost de 22,5 zile (4-360). Durata mediană a fost de 21 de zile (4-197).

#### *Incontinență urinară*

În studiul european de fază III, 25 de pacienți (12,7 %) au prezentat incontinență urinară (inclusiv incontinență, incontinență urinară de stres și incontinență imperioasă). Timpul median până la debutul incontinenței urinare a fost de 4 zile (1-142). La 18 pacienți, reacția adversă s-a remis, cu o durată mediană de 63,5 zile (1-360), iar la 7 pacienți reacția adversă era încă prezentă la sfârșitul studiului. Doar 1 pacient (0,5 %) a prezentat o incontinență urinară severă (gradul 3). Niciunul dintre acești pacienți nu a necesitat o intervenție chirurgicală pentru incontinență.

#### *Leziuni perineale, dureri perineale și prostatită*

Leziunile perineale și durerile perineale au apărut la 46 de pacienți (23,4 %) din studiul european de fază III controlat. În unele cazuri, a fost necesar tratament antialgic pentru durerile perineale sau disconfortul anorectal. Un pacient a prezentat dureri perineale de gradul 3, care au apărut la 35 de săptămâni după procedura VTP și au durat aproximativ 35 de săptămâni, înainte de a se remite fără sechele.

Prostatita a apărut la 7 pacienți (3,6 %) din studiul european de fază III controlat. Un pacient a prezentat prostatită de gradul 3, considerată a fi gravă, care a apărut la 4 zile după procedura VTP și a durat 31 de zile, înainte de a se remite fără sechele.

#### *Stenoză uretrală*

În studiul european pivot de fază III, stenoza uretrală moderată sau severă s-a dezvoltat la 2 pacienți (1,0 %), la 5-6 luni după procedură. Aceasta a necesitat dilatare uretrală (vezi pct. 4.4).

#### Reacții adverse suplimentare în studiile de fază II pentru indicația de cancer de prostată și în caz de autorizatie specială

##### *Necroza extraprostatică*

Două cazuri de necroză extraprostatică excesivă au apărut din cauza calibrării incorecte a laserului, fără sechele clinice. Un caz de fistulă uretrală externă a apărut din cauza amplasării greșite a fibrelor (vezi pct. 4.4).

##### *Fototoxicitate*

A fost raportat un caz de neuropatie optică ischemică de gradul 3 la un pacient tratat cu doza de TOOKAD 2 mg/kg, la 33 de zile după procedura VTP. Aceasta s-a remis cu un mic defect în câmpul vizual.

##### *Abces prostatic*

A fost raportat un eveniment advers grav de abces prostatic, considerat sever, în studiul efectuat în America Latină, la un pacient la care s-a efectuat procedura VTP unilaterală. Cazul s-a remis în decurs de trei zile.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Există informații clinice limitate privind supradozajul care implică TOOKAD. Subiecții sănătoși au fost expuși la doze de padeliporfin dipotasic de până la 15 mg/kg (corespunzând unei doze de padeliporfin 13,73 mg/kg), fără activare cu lumină, iar 23 de pacienți au fost tratați cu doza de padeliporfin dipotasic 6 mg/kg (corespunzând unei doze de padeliporfin 5,49 mg/kg) fără probleme semnificative de siguranță.

Cu toate acestea, este posibilă o prelungire a fotosensibilizării, iar în acest caz trebuie luate măsuri de precauție împotriva expunerii la lumină, timp de încă 24 de ore (vezi pct. 4.4).

O supradoză de lumină laser poate crește riscul de necroză extraprostatică nedorită (vezi pct. 4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanțe sensibilizante utilizate în terapia fotodinamică/radioterapie, codul ATC: L01XD07

#### Mecanism de acțiune

Padeliporfinul este reținut în sistemul vascular. În momentul în care este activat de o lumină laser cu lungimea de undă de 753 nm, padeliporfinul declanșează o cascadă de reacții fiziopatologice, care duc la necroză focală în câteva zile. Activarea la nivelul vascularizării tumorale iluminate generează radicali de oxigen ( $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^{\bullet}$ ), provocând hipoxie locală, care induce eliberarea radicalilor de oxid nitric ( $\bullet\text{NO}$ ). Aceasta provoacă o vasodilatație arterială tranzitorie, care declanșează eliberarea substanței cu efect vasoconstrictor endotelină-1. Consumul rapid al radicalilor de  $\bullet\text{NO}$ , de către radicalii de oxigen, duce la formarea unor tipuri de azot reactiv (RNS) (de exemplu, peroxinitrit), în paralel cu constricția arterială. În plus, se consideră că deformabilitatea afectată amplifică agregarea eritrocitelor și formarea de cheaguri de sânge la interfața dintre vascularizația arterială (arterele aferente) și microcirculația tumorală, ducând la ocluzia vascularizării tumorale. Aceasta este amplificată de apoptoza celulelor endoteliale indusă de RNS și de inițierea necrozei autopropagate a celulelor tumorale prin peroxidarea membranei lor.

#### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu cancer de prostată localizat cărora li s-a administrat TOOKAD-VTP, necroza a fost observată utilizând imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în ziua 7. A existat o corelație între energia totală livrată și volumul necrozei observat în ziua 7. LDI-ul corespunde raportului dintre lungimea cumulată a vârfurilor fibrelor iluminate (cm) și volumul ( $\text{cm}^3$ ) zonei țintă care urmează a fi tratată. Zona țintă corespunde lobului din care s-au prelevat biopsiile pozitive. Volumul său este măsurat după delimitarea prostatei, utilizând software-ul de ghidare a tratamentului. În studiile de fază II, condițiile de tratament corespunzătoare unui  $\text{LDI} \geq 1$  au fost asociate cu o rată medie de necroză a zonei țintă în ziua 7 de  $89\% \pm 20,75$  pentru tratamentul unilateral. Un  $\text{LDI} \geq 1$  a părut a fi asociat cu un volum mai mare al necrozei observat la IRM-ul din ziua 7 și cu un procent mai mare de pacienți cu biopsie negativă la 6 luni, comparativ cu un  $\text{LDI} < 1$  (vezi pct. 4.2).

Nu a existat o corelație semnificativă între procentul de necroză a prostatei observată la IRM-ul din ziua 7 și probabilitatea unei biopsii de prostată negative la monitorizare.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Studiul de fază III (PCM301)*

Studiul pivot deschis de fază III (PCM301), efectuat în 10 țări europene, a randomizat 413 pacienți în grupul de tratament cu TOOKAD-VTP sau în grupul cu SA (supraveghere activă).

Principalele criterii de includere au fost cancerul de prostată cu risc scăzut, cu cel mult adenocarcinom de prostată cu scor Gleason 3 + 3, două până la trei fragmente biopsice pozitive pentru cancer și lungimea maximă a țesutului tumoral în fragmentul biopsic de 5 mm (cel puțin 3 mm pentru pacienții cu un singur fragment biopsic pozitiv), stadiul clinic până la T2a,  $\text{PSA} \leq 10$  ng/ml, volumul prostatei egal cu sau mai mare de  $25 \text{ cm}^3$  și mai mic de  $70 \text{ cm}^3$ .

Criteriile principale de excludere au fost orice tratament anterior sau actual pentru cancerul de prostată, orice intervenție chirurgicală pentru hipertrofie benignă de prostată, speranță de viață mai mică de 10 ani, afecțiuni medicale care împiedică utilizarea anesteziei generale.

Procedura VTP a constat în injectarea intravenoasă, cu durata de 10 minute, a dozei de TOOKAD 4 mg/kg, urmată de iluminarea timp de 22 minute și 15 secunde cu lumină laser de 753 nm la 200 J/cm de fibră, furnizată utilizând fibre optice interstițiale, inserate transperineal la nivelul prostatei. În cazul bolii unilaterale, a trebuit să fie aplicat tratamentul focal al unui lob. În cazul bolii bilaterale

(descoperită la început sau în timpul monitorizării), a trebuit să fie aplicat un tratament bilateral, simultan sau consecutiv. S-a permis retratarea lobilor pozitivi pentru cancer în perioada de urmărire de 12 luni.

AS a implicat măsurători absolute ale PSA-ului și biopsie de prostată ghidată cu ultrasunete la 12 și la 24 de luni.

Pentru TOOKAD-VTP, studiul a avut două criterii principale compuse, în comparație cu SA:

- A: Rata absenței cancerului clar determinată pe baza examenului histologic la 24 de luni,
- B: Diferența cu privire la rata de eșec al tratamentului, asociată cu progresia observată a bolii, de la cancer de prostată cu risc scăzut la cancer de prostată cu risc moderat sau crescut. Cancerul de prostată cu risc moderat/crescut a fost definit ca fiind oricare dintre următoarele: peste 3 fragmente biopsice pozitive; model Gleason primar sau secundar  $\geq 4$ ; cel puțin 1 fragment biopsic cu țesut tumoral cu o lungime  $> 5$  mm; PSA  $> 10$  ng/ml la 3 măsurări consecutive; cancer de prostată în stadiul T3; metastaze; deces cauzat de cancerul de prostată.

Toți pacienții au avut scorul Gleason  $\leq 3 + 3$  la momentul inițial.

În fiecare tabel sunt prezentate, de asemenea, rezultatele pacienților care îndeplinesc criteriile de indicație (pacienții cu cancer de prostată localizat unilateral, cu risc scăzut, neincluderea pacienților cu cancer de prostată cu risc foarte scăzut)

Tabelul 2 prezintă caracteristicile generale pe grup de tratament.

**Tabelul 2: PCM301 - Caracteristici generale pe grup de tratament pentru populația în intenție de tratament (ITT) și pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație**

Caracteristică	Populația ITT		Pacienți care îndeplinesc criteriile de indicație	
	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP N = 206	Grup cu SA N = 207	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP N = 80	Grup cu SA N = 78
<b>Vârstă (ani)</b>				
Medie (DS)	64,2 (6,70)	62,9 (6,68)	63,9 (6,27)	62,3 (6,32)
Interval: minim, maxim	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pacienți cu vârsta $> 75$ ani, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
<b>Boală unilaterală, n (%)</b>	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
<b>Boală bilaterală, n (%)</b>	49 (23,8)	44 (21,3)	Nu este cazul	Nu este cazul
<b>Stadii clinice</b>				
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)
<b>Număr total de fragmente biopsice pozitive</b>				
Medie (DS)	2,1 (0,68)	2,0 (0,72)	2,2 (0,74)	2,1 (0,76)
Interval: minim, maxim	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
<b>Volumul estimat al prostatei (cm<sup>3</sup>)</b>				
Medie (DS)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Interval: minim, maxim	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
<b>PSA (ng/ml)</b>				
Medie (DS)	6,19 (2,114)	5,91 (2,049)	6,98 (1,796)	7,12 (1,704)
Interval: minim, maxim	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Din cei 206 subiecți randomizați în grupul de tratament cu TOOKAD-VTP, la 10 nu s-a administrat tratamentul din diferite motive, inclusiv retragerea din studiu, îndeplinirea criteriilor de excludere, non-conformitatea și alte evenimente medicale.

În Tabelul 3 sunt descrise criteriile finale principale compuse de evaluare a eficacității la nivelul prostatei ca întreg și în lobul tratat (populația ITT și pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație).

**Tabelul 3: PCM301 – Criteriile finale principale compuse de evaluare a eficacității – Prostata ca întreg și lobul (lobii) tratat (tratați)\* – populația ITT și pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație**

Număr de subiecți cu	Populația ITT		Pacienți care îndeplinesc criteriile de indicație	
	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP N = 206	Grup cu SA N = 207	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP N = 80	Grup cu SA N = 78
<b>A: Rata absenței cancerului net, determinată pe baza examenului histologic la 24 de luni</b>				
<b>Biopsie negativă, n (%)</b>	101 (49,0) <sup>a</sup>	28 (13,5) <sup>a</sup>	36 (45,0) <sup>c</sup>	8 (10,3) <sup>c</sup>
<b>Biopsie negativă în lobul tratat*, n (%)</b>	129 (62,6) <sup>b</sup>	40 (19,3) <sup>b</sup>	52 (65,0) <sup>f</sup>	11 (14,1) <sup>f</sup>
<b>Niciun rezultat al biopsiei, n (%)</b>	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Subiecți la s-a efectuat o terapie radicală, fapt ce a dus la lipsa biopsiei, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) <sup>c</sup>	6 (7,5)	27 (34,6)
Alte motive <sup>d</sup> , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
<b>Biopsie pozitivă, n (%)</b>	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
<b>Biopsie pozitivă în lobul tratat*, n (%)</b>	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
<sup>a</sup> Risc relativ (ÎI 95 %) = 3,62 (2,50 ; 5,26) ; valoarea p < 0,001				
<sup>b</sup> Risc relativ (ÎI 95 %) = 3,24 (2,41 ; 4,36) ; valoarea p < 0,001				
<sup>c</sup> O biopsie a fost efectuată în luna 24 în cazul a 5 din cei 60 de pacienți la care s-a efectuat terapia radicală				
<sup>d</sup> De exemplu: retragerea din studiu, motive medicale, refuzul subiectului				
<sup>e</sup> Risc relativ (ÎI 95 %) = 4,39 (2,18 ; 8,83) ; valoarea p < 0,001				
<sup>f</sup> Risc relativ (ÎI 95 %) = 4,61 (2,60 ; 8,16) ; valoarea p < 0,001				
<b>B: Diferența cu privire la rata de eșec al tratamentului, asociată cu progresia observată a bolii</b>				
<b>Numărul de subiecți la care s-a observat progresia în luna 24, n (%)</b>	58 (28,2) <sup>g</sup>	121 (58,5) <sup>g</sup>	27 (33,8) <sup>h</sup>	53 (67,9) <sup>h</sup>
Progresia bolii până la scorul Gleason ≥ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
<b>Numărul de subiecți la care s-a observat progresia în lobul tratat* în Luna 24, n (%)</b>	24 (11,7) <sup>i</sup>	90 (43,5) <sup>i</sup>	7 (8,8) <sup>j</sup>	39 (50,0) <sup>j</sup>
<sup>g</sup> Risc relativ ajustat (ÎI 95 %) = 0,34 (0,24; 0,46); valoarea p ≤ 0,001				
<sup>h</sup> Risc relativ ajustat (ÎI 95 %) = 0,31 (0,20; 0,50); valoarea p ≤ 0,001				
<sup>i</sup> Risc relativ ajustat (ÎI 95 %) = 0,17 (0,12; 0,27); valoarea p ≤ 0,001				
<sup>j</sup> Risc relativ ajustat (ÎI 95 %) = 0,11 (0,05; 0,25); valoarea p ≤ 0,001				

\* Lobul (lobii) tratat (tratați) în grupul de tratament cu AS a(u) fost definit (definiți) ca fiind lobul (lobii) cu boală la momentul inițial.

Un criteriu secundar a fost constituit de determinarea diferenței dintre cele două grupuri de tratament în ceea ce privește rata necesității terapiei radicale ulterioare pentru cancerul de prostată. Din cei 58 de pacienți la care s-a observat progresia în grupul de tratament cu TOOKAD-VTP, doar la 11 s-a efectuat o terapie radicală, la 18 pacienți s-a efectuat o a doua procedură VTP și 29 nu au mai utilizat niciun alt tratament la sfârșitul studiului. Din cei 121 de pacienți la care s-a observat progresia în grupul cu SA, la 54 s-a efectuat o terapie radicală și 67 nu au mai utilizat niciun alt tratament activ la sfârșitul studiului. La pacienții din grupul cu SA nu s-a efectuat ulterior procedura VTP. La evaluarea tolerabilității generale până în luna 24, pacienții post-înregistrare la care s-a efectuat o terapie radicală au fost luați în considerare și în evaluarea simptomelor prostatice și a funcției erectile.

**Tabelul 4: PCM301 – Numărul de subiecți la care s-a efectuat terapie radicală după 24 de luni – populația ITT și pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație**

Caracteristică	Populația ITT		Pacienți care îndeplinesc criteriile de indicație	
	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP N = 206	Grup cu SA N = 207	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP N = 80	Grup cu SA N = 78
Numărul de subiecți la care s-a inițiat un tratament radical, n (%)	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
Numărul de subiecți la care s-a inițiat un tratament radical după progresie, n (%)	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

*Efectul asupra morbidității urinare (IPSS) și a funcției erectile (IIEF) după TOOKAD-VTP*

Așa cum se arată în Tabelul 5, în studiul PCM301, Scorul Internațional al Simptomelor Prostatice (IPSS) a arătat o creștere moderată la 7 zile după procedura VTP, atât la populația ITT, cât și la pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație. Aceste rezultate s-au îmbunătățit în luna 3 și au revenit la valorile inițiale în luna 6, cu o îmbunătățire ulterioară până în luna 24. În grupul de supraveghere activă, scorul IPSS s-a înrăutățit ușor în timp, până în luna 24.

**Tabelul 5: PCM301 – Efectul asupra morbidității urinare (IPSS) – populația ITT și pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație**

	Populația ITT				Pacienți care îndeplinesc criteriile de indicație			
	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP		Grup cu SA		Grup de tratament cu TOOKAD-VTP		Grup cu SA	
	n	Scor mediu (SD)	n	Scor mediu (SD)	n	Scor mediu (SD)	n	Scor mediu (SD)
Valoare inițială	179	7,6 (6,09)	185	6,6 (5,30)	71	6,7 (5,69)	73	6,0 (4,34)
ziua 7	180	14,8 (8,64)	Nu este cazul		72	14,2 (8,89)	Nu este cazul	
luna 3	179	9,6 (6,86)	190	7,2 (5,75)	71	8,7 (5,72)	72	6,6 (5,11)
luna 6	182	7,5 (6,06)	189	6,8 (5,84)	74	6,4 (5,33)	73	6,3 (5,36)
luna 12	177	7,2 (5,85)	173	7,3 (5,95)	71	5,7 (5,01)	68	7,1 (5,75)
luna 24*	165	6,6 (5,47)	154	8,2 (6,47)	66	5,5 (5,34)	55	8,6 (6,56)

\*Scorurile din luna 24 includ pacienți care au fost supuși terapiei radicale

Așa cum se arată în Tabelul 6, în grupul de tratament cu VTP al studiului PCM301, scorurile privind funcția erectilă din chestionarul cu 15 întrebări Indexul internațional al funcției erectile (IIEF-15) au arătat o scădere semnificativă la 7 zile după procedura VTP, urmată de o îmbunătățire ulterioară în următoarele luni până în luna 24, la populația ITT și la pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație.

**Tabelul 6: PCM301 – Efectul asupra funcției erectile (IIEF) – populația ITT și pacienții care îndeplinesc criteriile de indicație**

	Populația ITT				Pacienți care îndeplinesc criteriile de indicație			
	Grup de tratament cu TOOKAD-VTP		Grup cu SA		Grup de tratament cu TOOKAD-VTP		Grup cu SA	
	n	Scor mediu (SD)	n	Scor mediu (SD)	n	Scor mediu (SD)	n	Scor mediu (SD)
Valoare inițială	184	18,6 (10,22)	188	20,6 (9,92)	74	18,4 (10,31)	74	20,8 (10,02)
ziua 7	165	11,5 (10,96)	Nu este cazul		68	10,1 (10,82)	Nu este cazul	
luna 3	171	14,7 (10,48)	182	21,0 (9,84)	69	14,3 (10,81)	70	21,7 (9,95)
luna 6	176	16,1 (9,98)	185	20,4 (9,83)	68	16,9 (9,78)	72	20,6 (9,85)
luna 12	170	15,1 (10,28)	167	19,9 (10,29)	70	16,7 (10,18)	65	20,4 (10,44)
luna 24*	159	15,0 (10,70)	152	16,8 (11,17)	62	15,4 (11,11)	54	16,4 (11,10)

\* Scorurile din luna 24 includ pacienți care au fost supuși terapiei radicale

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale TOOKAD au fost studiate la 42 de subiecți sănătoși de sex masculin (fără fotoactivare) și la 70 de pacienți cu cancer de prostată localizat (după fotoactivare).

### Distribuție

La subiecții sănătoși de sex masculin, volumul mediu de distribuție a fost cuprins între 0,064-0,279 l/kg, în cazul administrării de doze de padeliporfin dipotasic de 1,25 până la 15 mg/kg, indicând distribuția în lichidele extracelulare. Un volum mediu similar de distribuție a fost observat la pacienții cu cancer de prostată localizat tratați cu doze de padeliporfin dipotasic de 2 și 4 mg/kg (respectiv, 0,09-0,10 l/kg).

Padeliporfinul dipotasic se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice umane (99 %).

Studiile *in vitro* indică faptul că este puțin probabil ca TOOKAD să fie un substrat al transportorilor de captare hepatici OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 sau BSEP.

### Metabolizare

Metabolizarea minimă a padeliporfinului a fost observată în studiile de metabolizare efectuate *in vitro* pe microzomi hepatici umani și fracțiuni S9. Nu au fost observați metaboliți ai padeliporfinului în cadrul acestor studii.

Nu au fost efectuate studii *in vitro* sau *in vivo* cu padeliporfin radiomarcant. Prin urmare, posibilitatea unei anumite metabolizări *in vivo* al padeliporfinului nu poate fi complet exclusă.

Studiile *in vitro* indică faptul că este puțin probabil ca TOOKAD să fie un inhibitor al enzimelor CYP450.

Studiile *in vitro* indică faptul că TOOKAD nu inhibă P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP și BSEP, dar ar putea inhiba ambii transportori OATP1B1 și OATP1B3 (vezi pct. 4.5).

### Eliminare

Clearance-ul padeliporfinului dipotasic la subiecții sănătoși de sex masculin, la care s-au administrat doze de padeliporfin dipotasic de 1,25 mg/kg până la



15 mg/kg, a fost cuprins între 0,0245 și 0,088 l/oră/kg. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, timpul de înjumătățire plasmatică estimat este de 1,19 ore ± 0,08 în cazul utilizării dozei de padeliporfin dipotasic de 4 mg/kg. Un interval mediu similar al clearance-ului a fost observat la pacienții cu cancer de prostată localizat, tratați cu doze de padeliporfin dipotasic de 4 mg/kg și 2 mg/kg (respectiv, 0,04-0,06 l/oră/kg). Excreția urinară a padeliporfinului la subiecții sănătoși a fost foarte scăzută (< 0,2 % din doză). Luând în considerare masa sa moleculară și excreția urinară foarte scăzută a moleculei, eliminarea prin materiile fecale este cea mai probabilă cale de eliminare la om.

#### Vârstnici

Foarte puțini pacienți cu vârsta peste 75 de ani au fost înscriși în studiile în care s-au efectuat măsurători farmacocinetice, astfel încât nu se cunoaște dacă există o diferență la acești pacienți mai în vârstă, comparativ cu pacienții cu vârsta sub 75 de ani (vezi pct. 4.2 și 5.1).

#### Liniaritate/Non-liniaritate

La subiecții sănătoși de sex masculin, s-a dovedit că  $C_{max}$  este liniar în cazul utilizării de doze de padeliporfin dipotasic cuprinse între 1,25 mg/kg și 15 mg/kg, care acoperă intervalul de doze terapeutice.

#### Efectele covariatelor asupra proprietăților farmacocinetice

Efectele vârstei, greutateii și rasei au fost investigate la voluntari sănătoși și pacienți.

Rezultatele studiului farmacocinetic populațional au demonstrat că este puțin probabil ca vârsta, rasa, starea de sănătate și markerii funcției hepatice să aibă un impact substanțial și biologic semnificativ asupra farmacocineticii TOOKAD.

Greutatea corporală a pacienților (cuprinsă între 60 și 120 kg) a avut un impact minor asupra parametrilor farmacocinetici TOOKAD, în cazul utilizării de doze de padeliporfin dipotasic de până la 5 mg/kg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

Testarea *in vitro* a genotoxicității a identificat potențialul slab al padeliporfinului de a induce clastogenicitate atunci când este iluminat cu ultraviolete (UV); acest lucru se corelează cu mecanismul de acțiune (formarea de tipuri de oxigen reactiv).

S-a demonstrat că padeliporfinul este citotoxic în prezența iradierii UVA (*in vitro*) și se consideră a fi fototoxic pentru cobai (*in vivo*).

Nu au fost efectuate studii privind carcinogeneza și toxicitatea asupra funcției de reproducere pentru padeliporfin.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E421)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul sigilat

5 ani

#### După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a TOOKAD după reconstituirea cu soluție de glucoză 5 %, în flaconul său, a fost demonstrată timp de 8 ore, la 15 °C-25 °C și la 5 °C ± 3 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare în cursul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

##### TOOKAD 183 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Flacon din sticlă tip I de culoare brună, cu dop din cauciuc și sigiliu de aluminiu, închis cu un capac detașabil din plastic de culoare albastră, care conține 183 mg padeliporfin.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon

##### TOOKAD 366 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Flacon din sticlă tip I de culoare brună, cu dop din cauciuc și sigiliu de aluminiu, închis cu un capac detașabil din plastic de culoare albă, care conține 366 mg padeliporfin.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția trebuie preparată într-un mediu cu lumină slabă.

TOOKAD se prepară prin reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă cu:

- 20 ml de soluție de glucoză 5 % pentru TOOKAD 183 mg,
- 40 ml de soluție de glucoză 5 % pentru TOOKAD 366 mg.

Flaconul trebuie apoi rotit ușor, timp de 2 minute. Fiecare ml din soluția rezultată va conține 9,15 mg padeliporfin. Flaconul trebuie lăsat în poziție verticală, timp de 3 minute, fără a fi agitat sau mișcat. Din cauza proprietăților fotosensibilizante ale TOOKAD, conținutul flaconului va fi apoi transferat într-o seringă opacă, care trebuie ținută în poziție verticală timp de 3 minute, pentru a se asigura că dispare toată spuma. Pentru a administra acest medicament pacientului, trebuie utilizate un filtru de injecție de 0,22 μm și un tub opac. Trebuie respectate regulile standard de manipulare a seringilor.

Soluția reconstituită este de culoare închisă. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare în cursul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

Luxemburg

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

PRAXIS PHARMACEUTICAL S.A.  
C/ Hermanos Lumiere 5  
Parque Tecnológico de Alava (Miñano)  
Vitoria-Gasteiz  
Alava 01510  
Spania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța  
Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**  
DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea TOOKAD în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Obiectivul programului educațional este de a crește nivelul de conștientizare și de a furniza informații privind semnele și simptomele anumitor riscuri importante identificate a fi asociate cu administrarea padeliporfinului, inclusiv fotosensibilitatea, precum și informații privind abordările terapeutice

existente (inclusiv VTP cu TOOKAD) pentru tratamentul tipului de cancer de prostată, beneficiile potențiale, riscurile și incertitudinile legate de VTP cu TOOKAD.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care TOOKAD este comercializat toți profesioniștii din domeniul sănătății și toți pacienții/persoanele care au grijă de pacienți care urmează să prescrie și să utilizeze TOOKAD au acces la/li se furnizează următoarele pachete educaționale:

- Ghidul cu informații pentru pacient
- Ghidul medicului

Ghidul cu informații pentru pacient privind TOOKAD trebuie să conțină următoarele elemente principale:

- informații privind abordările terapeutice existente (inclusiv VTP cu TOOKAD) pentru tratamentul tipului de cancer de prostată;
- informații privind potențialele beneficii, riscuri și incertitudini ale VTP cu TOOKAD, inclusiv: incertitudinile privind beneficiul pe termen lung al TOOKAD; incertitudinile privind siguranța pe termen lung a TOOKAD și eficacitatea/siguranța oricăror alte tratamente ulterioare necesare, cum ar fi prostatectomia radicală;
- informații privind reacțiile adverse la medicamente și probabilitatea apariției acestora, inclusiv: disfuncția erectilă, incontinența urinară, retenția urinară/strictura uretrală și fotosensibilitatea și necesitatea de a respecta regulile pentru a se proteja împotriva luminii după procedură timp de 48 de ore.

Ghidul medicului privind TOOKAD trebuie să conțină următoarele elemente principale:

- Abordările (inclusiv VTP cu TOOKAD) pentru tratamentul cancerului de prostată și potențialele beneficii, riscuri și incertitudini ale VTP cu TOOKAD:
  - să precizeze faptul că informațiile mai vechi de doi ani după procedura TOOKAD-VTP sunt limitate și, în consecință, nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța pe termen lung a TOOKAD-VTP;
  - informațiile privind eficacitatea/siguranța oricăror tratamente ulterioare necesare, cum ar fi prostatectomia radicală, lipsesc în prezent;
- să explice ce implică procedura VTP, inclusiv necesitatea de a respecta regulile de protecție a pacientului împotriva luminii după procedură timp de 48 de ore, din cauza efectului fotosensibilizant al TOOKAD și să furnizeze pacientului o copie a prospectului TOOKAD înainte de procedura VTP;
- să explice la ce reacții adverse s-ar putea aștepta pacientul și probabilitatea ca acesta să le prezinte;
- să explice procedura, precum și rezultatele relevante privind eficacitatea și siguranța TOOKAD, cu o grafică simplă inclusă în Ghidul cu informații pentru pacient.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): pentru a investiga în continuare eficacitatea pe termen lung a TOOKAD și impactul acestuia asupra progresiei bolii, inclusiv impactul potențial asupra eficacității terapiei radicale ulterioare la pacienții cu cancer de prostată cu risc scăzut, precum și pentru caracterizarea suplimentară a siguranței pe termen lung a TOOKAD, DAPP trebuie să prezinte rezultatele unui studiu randomizat de fază 3 la pacienți cu cancer de prostată localizat, în comparație cu supravegherea activă (studiu de urmărire de 7 ani, inclusiv într-un studiu privind biopsia în profunzime) (PCM301 FU5).	Prezentarea rezultatelor finale ale studiului: 31.12.2020

Descriere	Data de finalizare
<p>Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): pentru a investiga în continuare eficacitatea pe termen lung a TOOKAD și impactul acestuia asupra progresiei bolii, inclusiv impactul potențial asupra eficacității terapiei radicale ulterioare la pacienții cu cancer de prostată cu risc scăzut (excluzând riscul foarte scăzut), precum și caracterizarea suplimentară a siguranței pe termen lung a TOOKAD, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu de cohortă observațional pe termen lung la pacienți cu cancer de prostată unilateral localizat, cu risc scăzut, tratați cu TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).</p>	<p>Prezentarea rezultatelor finale ale studiului: 31.12.2025</p>

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TOOKAD 183 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
padeliporfin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 183 mg padeliporfin (sub formă de sare dipotasică).  
1 ml de soluție reconstituită conține 9,15 mg padeliporfin.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipient: manitol

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1228/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TOOKAD 183 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
padeliporfin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 183 mg padeliporfin (sub formă de sare dipotasică).  
1 ml de soluție reconstituită conține 9,15 mg padeliporfin.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipient: manitol

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1228/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TOOKAD 366 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
padeliporfin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 366 mg padeliporfin (sub formă de sare dipotasică).  
1 ml de soluție reconstituită conține 9,15 mg padeliporfin.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipient: manitol

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1228/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TOOKAD 366 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
padeliporfin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 366 mg padeliporfin (sub formă de sare dipotasică).  
1 ml de soluție reconstituită conține 9,15 mg padeliporfin.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipient: manitol

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1228/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### TOOKAD 183 mg pulbere pentru soluție injectabilă TOOKAD 366 mg pulbere pentru soluție injectabilă padeliporfin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este TOOKAD și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca TOOKAD să fie utilizat
3. Cum se utilizează TOOKAD
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TOOKAD
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este TOOKAD și pentru ce se utilizează**

TOOKAD este un medicament care conține padeliporfin (sub formă de sare de potasiu). Acesta se utilizează pentru tratarea bărbaților adulți care au cancer de prostată cu risc scăzut, localizat într-un singur lob, folosind o tehnică numită Terapie fotodinamică orientată vascular (VTP). Tratamentul se administrează sub anestezie generală (medicamente care vă adorm, pentru a preveni durerea și disconfortul).

Se utilizează ace tubulare pentru a introduce fibrele în locul potrivit din prostată. După administrare, TOOKAD trebuie să fie activat cu o lumină laser îndreptată de-a lungul unei fibre care direcționează lumina asupra cancerului. Medicamentul activat provoacă apoi moartea celulelor canceroase.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte ca TOOKAD să fie utilizat**

##### **TOOKAD nu trebuie utilizat:**

- dacă sunteți alergic la padeliporfin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6);
- dacă vi s-a efectuat o procedură pentru tratarea hipertrofiei benigne de prostată, inclusiv rezecție transuretrală a prostatei (TURP);
- dacă urmați sau ați urmat în trecut un tratament pentru cancerul de prostată;
- dacă ați fost diagnosticat cu o afecțiune a ficatului numită coleastă;
- dacă aveți o exacerbare a bolii inflamatorii intestinale la nivelul rectului;
- dacă nu aveți voie să vi se administreze anestezie generală sau să vi se efectueze proceduri invazive.

## **Atenționări și precauții**

TOOKAD trebuie folosit numai de personal instruit în procedura VTP.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- simțiți o iritare a pielii sau probleme cu vederea sau iritare a ochilor după procedura VTP;
- aveți dificultăți în obținerea sau menținerea erecției;
- simțiți dureri anormale după procedura VTP;
- aveți antecedente de îngustare a uretrei sau probleme cu fluxul urinar;
- prezentați pierderi involuntare de urină după procedura VTP;
- ați avut o boală inflamatorie intestinală activă sau orice afecțiune care poate crește riscul de a provoca o legătură anormală între rect și uretră (fistulă recto-uretrală);
- aveți coagulare anormală a sângelui;
- aveți funcția rinichilor redusă sau urmați o dietă cu conținut redus de potasiu.

Informațiile actualizate, care acoperă o perioadă mai mare de doi ani de la procedura VTP, sunt limitate, iar în acest moment nu există date disponibile pentru a ști dacă beneficiul TOOKAD-VTP este de lungă durată.

Dacă aveți nevoie de un tratament suplimentar, în prezent există informații limitate cu privire la modul în care TOOKAD-VTP afectează eficacitatea și siguranța altor tratamente (cum ar fi intervenția chirurgicală de îndepărtare a prostatei sau radioterapia).

### Fotosensibilitate

Lumina puternică poate provoca reacții la nivelul pielii și disconfort la nivelul ochilor cât timp TOOKAD se află în fluxul de sânge.

Trebuie să evitați expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv prin ferestre) și la toate sursele de lumină puternică, atât în interior, cât și în aer liber, timp de 48 de ore după procedură. Printre acestea se numără aparatele de bronzat, ecranele luminoase ale computerelor (vezi precauțiile de mai jos) și lămpile de examinare ale echipamentelor medicale.

### **Cremele de protecție solară nu vă protejează de tipul de lumină (apropiată de spectrul luminii infraroșii) care poate provoca probleme după procedură.**

Dacă simțiți disconfort la nivelul pielii sau al ochilor cât timp vă aflați în spital, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale, astfel încât nivelul de iluminare să poată fi redus și să poată fi luate măsuri de precauție suplimentare, pentru a vă proteja de lumina artificială și de cea naturală.

#### *Primele 12 ore după procedura VTP*

După procedură, trebuie să purtați ochelari de protecție și veți rămâne sub supraveghere medicală timp de cel puțin 6 ore într-o cameră cu lumină slabă.

Echipa medicală va decide dacă puteți părăsi spitalul în seara administrării tratamentului. Ar putea fi nevoie să rămâneți peste noapte dacă nu v-ați revenit complet de la anestezicul general și în funcție de starea dumneavoastră.

Trebuie să rămâneți în condiții de lumină redusă, fără a vă expune pielea și ochii la lumina zilei. Folosiți numai becuri cu o putere maximă de 60 de wați (pentru becurile incandescente), de 6 wați (pentru lămpile cu LED-uri) sau de 12 wați (pentru lămpile fluorescente cu consum redus de energie). Vă puteți uita la televizor de la o distanță de 2 metri și veți putea utiliza dispozitive electronice, cum ar fi smartphone-uri, tablete și computere, după 6 ore de la procedură. În cazul în care trebuie să ieșiți în timpul zilei, purtați haine de protecție și ochelari care să asigure o protecție ridicată, pentru a vă proteja pielea și ochii.

#### *12-48 de ore după procedura VTP*

Puteți ieși afară în timpul zilei, dar numai în zone umbrite sau când cerul este acoperit de nori. Trebuie să purtați haine închise la culoare și să vă protejați mâinile și fața de soare.

După 48 de ore de la procedură, vă puteți relua activitățile normale și vă puteți expune la lumina directă a soarelui.

Pacienților cu afecțiuni care îi fac sensibili la lumină, cum ar fi porfiriea, sau cu antecedente de dermatită fotosensibilă, nu li s-a administrat TOOKAD în studiile clinice. Cu toate acestea, pe baza duratei scurte de acțiune a TOOKAD, se așteaptă ca riscul de fototoxicitate crescută să fie redus, cu condiția să respectați cu strictețe măsurile de precauție privind expunerea la lumină.

Ar putea exista un risc suplimentar de fotosensibilitate la nivelul ochilor la pacienții cărora li s-a efectuat terapie intra-oculară anti-VEGF (medicamente utilizate pentru prevenirea creșterii vaselor de sânge noi). Dacă în trecut vi s-a efectuat terapie VEGF, trebuie să luați măsuri speciale pentru a vă proteja ochii de lumină timp de 48 de ore după injectarea TOOKAD. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a inhibitorilor sistemici VEGF împreună cu TOOKAD.

A se vedea, de asemenea, secțiunea „TOOKAD împreună cu alte medicamente” pentru medicamentele fotosensibilizante.

#### Dificultăți în obținerea sau menținerea erecției

Anumite dificultăți în obținerea sau menținerea erecției este posibil să apară la scurt timp după această procedură și pot dura mai mult de 6 luni.

#### Risc de leziune în jurul prostatei

Deoarece fibrele care transportă lumina trebuie introduse astfel încât întregul lob al prostatei să fie expus, este posibil să apară leziuni în jurul prostatei. În mod normal, este vorba doar de țesutul adipos din jurul prostatei și acest lucru nu este important, dar pot fi afectate organele din apropiere, cum ar fi vezica urinară și rectul. În mod normal, acest lucru poate fi evitat printr-o planificare atentă, dar în cazul în care se produce, există riscul formării unei legături anormale între rect și vezică sau piele. Acest lucru se întâmplă foarte rar.

#### Probleme asociate cu uretra

Dacă aveți antecedente de îngustare a uretrei sau probleme cu fluxul urinar, tratamentul poate crește riscul de flux urinar redus și de retenție urinară.

#### Incontinență urinară

Incontinența urinară pe termen scurt a fost observată și poate fi cauzată de infecții ale tractului urinar sau de presiunea provocată de iritarea uretrei în urma procedurii. Afecțiunea se ameliorează de la sine sau cu un tratament împotriva infecției.

#### Boală inflamatorie intestinală activă

Dacă ați avut o boală inflamatorie intestinală activă sau o afecțiune care poate crește riscul de a provoca o legătură anormală între rect și uretră (fistulă recto-uretrală), tratamentul trebuie administrat numai după o evaluare atentă.

#### Coagulare anormală

Pacienții cu coagulare anormală pot sângera excesiv ca urmare a introducerii acelor necesare pentru poziționarea fibrelor care ghidează lumina laser. Acest lucru poate provoca, de asemenea, vânătăi, prezența de sânge în urină și/sau dureri locale. Nu este de așteptat ca o coagulare anormală să afecteze eficacitatea tratamentului; cu toate acestea, se recomandă ca administrarea medicamentelor care afectează coagularea să fie întreruptă înainte și în perioada imediat următoare procedurii VTP.

A se vedea, de asemenea, secțiunea „TOOKAD împreună cu alte medicamente” pentru efectele anticoagulantelor și medicamentelor antiplachetare.

#### Pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu

Acest medicament conține potasiu. În general, doza de TOOKAD conține mai puțin de 1 mmol (39 mg) de potasiu, adică este, în esență, „fără potasiu”. Cu toate acestea, pacienților cu o greutate mai mare de 115 kg li se va administra o doză care conține mai mult de 1 mmol de potasiu. Acest lucru

trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție a rinichilor redusă sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu, în cazul cărora o creștere a concentrației potasiului din sânge se consideră a fi dăunătoare.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

### **TOOKAD împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală. Unele medicamente (în special medicamentele fotosensibilizante sau care afectează coagularea sângelui) pot interacționa cu TOOKAD și trebuie întrerupte înainte de utilizarea TOOKAD. De asemenea, vi se poate cere să nu luați anumite medicamente timp de câteva zile după procedura VTP. Medicul dumneavoastră vă va informa și în privința medicamentelor ce pot fi înlocuite, după caz, și când pot fi reluate după procedura VTP.

Printre tipurile de medicamente pe care medicul v-ar putea recomanda să le întrerupeți temporar se numără următoarele:

#### Medicamente cu un potențial efect fotosensibilizant:

- anumite antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor (tetraciline, sulfonamide, chinolone);
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul afecțiunilor psihiatrice (fenotiazine);
- anumite medicamente utilizate în diabetul de tip II (sulfonamide cu efect hipoglicemiant);
- anumite medicamente utilizate pentru hipertensiune arterială, edem, insuficiență cardiacă sau insuficiență renală (diuretice tiazidice);
- un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice (griseofulvin);
- un medicament utilizat pentru tratarea aritmiei cardiace (amiodaronă).

Administrarea acestor medicamente trebuie întreruptă cu cel puțin 10 zile înainte de procedura cu TOOKAD și timp de cel puțin 3 zile după această procedură sau medicamentele trebuie înlocuite cu alte tratamente fără efecte fotosensibilizante. Dacă nu este posibilă întreruperea administrării unui medicament fotosensibilizant (cum este amiodarona), poate apărea o sensibilitate crescută și ar putea fi necesar să vă protejați de expunerea directă la lumină pentru o perioadă mai lungă de timp.

#### Anticoagulante (medicamente care împiedică coagularea sângelui)

Administrarea acestor medicamente (de exemplu, acenocumarol, warfarină) trebuie întreruptă cu cel puțin 10 zile înainte de procedura VTP cu TOOKAD.

#### Agenti antiplachetari [medicamente care reduc agregarea plachetară (adezivitatea) în sânge și reduc coagularea]

Administrarea acestor medicamente (de exemplu, acid acetilsalicilic) trebuie întreruptă cu cel puțin 10 zile înainte de procedura VTP cu TOOKAD și trebuie reluată la cel puțin 3 zile după această procedură.

#### Alte medicamente care pot interacționa cu TOOKAD

Utilizarea medicamentelor, cum sunt repaglinidă, atorvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină, bosentan, gliburidă, trebuie evitată în ziua administrării TOOKAD și cel puțin 24 de ore după administrare.

### **Contracepția**

Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră sau ambii trebuie să utilizați o formă eficientă de contracepție pentru a preveni sarcina timp de 90 de zile după procedura VTP. Discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la metodele de contracepție care trebuie utilizate și cât timp trebuie să le folosiți. Dacă partenera dumneavoastră rămâne însărcinată în decurs de trei luni de la tratamentul dumneavoastră, trebuie să vă informați imediat medicul.

## **Sarcina și alăptarea**

TOOKAD nu este indicat în tratamentul femeilor.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

TOOKAD nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, întrucât procedura include anestezia generală, nu trebuie să efectuați sarcini complexe, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje timp de 24 de ore după folosirea anestezicului general.

## **3. Cum se utilizează TOOKAD**

TOOKAD este restricționat doar la utilizare în spital. Acesta trebuie folosit numai de personal instruit în procedura VTP.

### **Doză**

Doza recomandată de TOOKAD este o singură doză de 3,66 mg pe kg de greutate corporală, injectată într-o venă. Administrarea injecției durează 10 minute.

Pentru instrucțiuni destinate profesioniștilor din domeniul sănătății privind reconstituirea TOOKAD înainte de injectare, citiți „Reconstituirea TOOKAD pulbere pentru soluție injectabilă”.

Numai lobul în care este localizat cancerul va fi tratat. Nu se recomandă efectuarea unor proceduri VTP suplimentare asupra prostatei.

### **Procedura VTP**

Cu o zi înainte și la începutul procedurii VTP, se realizează o pregătire rectală, pentru curățarea rectului. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie antibiotice pentru prevenirea infecțiilor și alfa-blocante (medicamente administrate pentru prevenirea dificultăților de urinare). Vi se va administra un anestezic general pentru a vă adormi înainte de procedura VTP. Fibrele care urmează să transporte lumina laser sunt introduse la nivelul prostatei prin utilizarea acelor tubulare. TOOKAD este activat imediat după injectare prin propagarea luminii prin fibre de la un dispozitiv laser conectat.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În plus, introducerea acelor la nivelul prostatei și introducerea unui cateter urinar pentru procedură pot fi asociate cu reacții secundare suplimentare.

Reacții adverse posibile care pot apărea în asociere cu TOOKAD și cu procedura VTP

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:**

- retenție urinară (nu puteți urina). În primele câteva zile după procedura VTP, unii pacienți pot avea dificultăți la urinare (flux urinar redus din cauza îngustării uretrei) sau este posibil să nu poată urina deloc. Ar putea fi necesară introducerea unui cateter în interiorul vezicii, prin penis, care va rămâne timp de câteva zile sau săptămâni pentru a evacua urina.
- după procedură, pot apărea febră, dureri și umflături în zona operației. Acestea pot fi semne ale infecției tractului urinar, prostatei sau aparatului genital. În acest caz, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, deoarece este posibil aveți nevoie de analize suplimentare de sânge sau de urină și de tratament cu antibiotice. Aceste infecții se tratează de obicei ușor.

Pe lângă reacțiile adverse enumerate anterior, pot apărea și alte reacții adverse.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- probleme sau dureri la urinare (inclusiv dureri sau disconfort la urinare, dureri ale vezicii urinare, necesitatea de a urina urgent sau mai frecvent sau pe timpul nopții; urinare involuntară);
- probleme sexuale (inclusiv dificultăți în obținerea sau menținerea unei erecții, absența ejaculării, pierderea apetitului sexual sau dureri în timpul actului sexual);
- sânge în urină (hematurie);
- leziuni perineale, inclusiv vânătăi pe piele, vânătăi în apropierea locului în care sunt introduse acele în prostată, dureri și sensibilitate;
- dureri genitale și disconfort (inflamație a testiculelor sau epididimului, dureri cauzate de inflamația sau fibroza prostatei).

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- disconfort anorectal (disconfort în apropierea anusului și chiar în interiorul anusului), hemoroizi (noduli hemoroidali), proctalgie (durere în regiunea anală);
- probleme intestinale (inclusiv diaree sau eliminare accidentală de materii fecale);
- dureri generale și musculo-scheletice (dureri musculare/osoase, dureri la nivelul extremităților membrelor, dureri de spate sau sângerări la nivelul articulațiilor);
- hematospermie (prezența sângelui în spermă);
- tensiune arterială mare;
- creștere a concentrației lipidelor în sânge, creștere a concentrației lactat dehidrogenazei în sânge, creștere a numărului de globule albe, creștere a concentrației creatinfosfokinazei în sânge, scădere a cantității de potasiu în sânge, creștere a valorii antigenului specific prostatic (PSA);
- reacții la nivelul pielii - eritem (înroșire), erupție pe piele, uscăciune, mâncărime, depigmentare;
- valori anormale ale analizelor de sânge legate de coagulare;
- disconfort în regiunea abdominală;
- oboseală (epuizare).

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- amețeli, cădere;
- dureri de cap;
- tulburări senzoriale, furnicături (senzație asemănătoare unor insecte care se târăsc pe sau sub piele);
- iritare la nivelul ochilor, fotofobie (intoleranță la lumină);
- Dispnee de efort (dificultate excesivă de a respira în timpul sau după terminarea exercițiilor fizice);
- tulburări ale dispoziției;
- scădere în greutate;

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Appendix V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează TOOKAD**

Nu va trebui să păstrați acest medicament. Acest medicament se păstrează sub responsabilitatea medicului specialist.

Următoarele informații sunt destinate numai medicului specialist.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.



Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A se păstra în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține TOOKAD**

- Substanța activă este padeliporfin.  
Fiecare flacon de TOOKAD 183 mg conține 183 mg de padeliporfin (sub formă de sare de potasiu).  
Fiecare flacon de TOOKAD 366 mg conține 366 mg de padeliporfin (sub formă de sare de potasiu).  
1 ml de soluție reconstituită conține 9,15 mg padeliporfin.
- Cealaltă componentă este manitol.

### **Cum arată TOOKAD și conținutul ambalajului**

TOOKAD este o pulbere de culoare închisă.

Fiecare cutie de TOOKAD 183 mg pulbere pentru soluție injectabilă conține un flacon din sticlă de culoare brună cu un capac albastru.

Fiecare cutie de TOOKAD 366 mg pulbere pentru soluție injectabilă conține un flacon din sticlă de culoare brună cu un capac alb.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### **Reconstituirea TOOKAD pulbere pentru soluție injectabilă**

Soluția trebuie preparată într-un mediu cu lumină slabă, din cauza proprietăților fotosensibilizante ale medicamentului.

1. Reconstituiți soluția adăugând:
  - pentru TOOKAD 183 mg: **20 ml** dintr-o soluție de glucoză 5 % în flaconul care conține pulberea;
  - pentru TOOKAD 366 mg: **40 ml** dintr-o soluție de glucoză 5 % în flaconul care conține pulberea.
2. Rotiți ușor flaconul, timp de 2 minute. Concentrația finală a soluției este de 9,15 mg/ml.
3. Lăsați flaconul în poziție verticală, timp de 3 minute, fără a îl mai agita sau mișca.
4. Transferați conținutul flaconului într-o seringă opacă.
5. Lăsați seringă în poziție verticală timp de 3 minute, pentru a vă asigura că dispare toată spuma.
6. Plasați un filtru de injecție de 0,22 μm pe seringă.
7. Conectați un tub opac la filtru.

Soluția reconstituită pentru perfuzie este de culoare închisă.

### **Iluminare pentru fotoactivarea TOOKAD**

TOOKAD este activat local imediat după injectare de o lumină laser la 753 nm, furnizată prin fibre optice interstițiale, de la un dispozitiv laser cu o putere de 150 mW/cm de fibră, furnizând o energie de 200 J/cm în 22 de minute și 15 secunde.

Poziționarea fibrelor optice trebuie planificată la începutul procedurii, folosind software-ul de ghidare a tratamentului. În timpul procedurii, fibrele optice sunt selectate și poziționate transperineal la nivelul prostatei, sub ghidare cu ultrasunete, pentru a obține un Indice de densitate luminoasă (LDI)  $\geq 1$  în țesutul țintă.

### **Condiții de păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituirea cu o soluție de glucoză 5 %, în flaconul său, stabilitatea chimică și fizică a TOOKAD a fost demonstrată timp de 8 ore, la 15 °C-25 °C și la 5 °C  $\pm$  3 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare în cursul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.