

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TOOKAD 183 mg прах за инжекционен разтвор

TOOKAD 366 mg прах за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TOOKAD 183 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 183 mg паделипорфин (padeliporfin) (като дикалиева сол).

TOOKAD 366 mg прах за приготвяне на инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 366 mg паделипорфин (padeliporfin) (като дикалиева сол).

1 ml от реконституирания разтвор съдържа 9,15 mg паделипорфин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Прахът е тъмен лиофилизат.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

TOOKAD е показан за монотерапия при възрастни пациенти с нелекуван преди, едностранен, нискорисков аденокарцином на простатата с очаквана продължителност на живота  $\geq 10$  години и:

- Клиничен стадий T1c или T2a,
- Скор по Gleason  $\leq 6$ , въз основа на биопсия при висока резолюция,
- PSA  $\leq 10$  ng/ml,
- 3 положителни ракови ядра с максимална дължина на раковото ядро от 5 mm в което и да е ядро или 1-2 положителни ракови ядра с  $\geq 50\%$  засягане на всяко едно ядро или плътност на PSA  $\geq 0,15$  ng/mL/cm<sup>3</sup>.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

TOOKAD е предназначен само за болнична употреба. Той трябва да се използва само от персонал, обучен в процедурата за съдовотаргетна фотодинамична терапия (Vascular-Targeted Photodynamic therapy, VTP).

#### Дозировка

Препоръчителната дозировка на TOOKAD е една единична доза 3,66 mg/kg паделипорфин.

TOOKAD се прилага като част от фокалната VTP. Процедурата на VTP се извършва под обща анестезия след ректална подготовка. По преценка на лекаря може да се предпишат профилактично антибиотици и алфа-блокери.

Не се препоръчва повторно лечение на същия лоб или последващо лечение на контралатералния лоб на простатата (вж. точка 4.4).

## Специални популации

### *Чернодробно увреждане*

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане. Очаква се експозицията на паделипорфин да се увеличава и/или удължава при пациенти с чернодробно увреждане. Не може да се даде конкретна препоръка за дозировка. TOOKAD трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

TOOKAD е противопоказан при пациенти, които са диагностицирани с холестаза (вж. точка 4.3).

### *Бъбречно увреждане*

Бъбречната екскреция на TOOKAD е минимална, така че при пациенти с бъбречно увреждане не се налага адаптиране на дозата.

Този лекарствен продукт съдържа калий. Това трябва да бъде взето под внимание (вж. точка 4.4).

### *Старческа възраст*

Не се изисква специфично адаптиране на дозировката при тази популация (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на TOOKAD при педиатричната популация за лечението на локализиран нискорисков рак на простатата.

## Начин на приложение

TOOKAD е предназначен за интравенозно приложение. За указания относно реконституирането на TOOKAD преди приложение вижте точка 6.6.

### *Облъчване за фотоактивиране на TOOKAD*

Разтворът се прилага чрез интравенозно инжектиране в продължение на 10 минути. Веднага след това простатата се осветява за 22 минути и 15 секунди с лазерна светлина при 753 nm, доставяна чрез интерстициални оптични влакна от лазерно устройство при мощност 150 mW/cm влакно, доставящо енергия 200 J/cm.

Планирането на позиционирането на оптичните влакна трябва да се извърши в началото на процедурата, като се използва софтуерът за насочване на лечението. По време на процедурата броят и дължината на оптичните влакна се избират в зависимост от формата и размера на простатата и оптичните влакна са позиционирани трансперинеално в простатната жлеза при ултразвуково насочване, за да се постигне Индекс на плътност на светлината (LDI)  $\geq 1$  в таргетната тъкан. Лечението не трябва да се прилага при пациенти, при които не може да се постигне LDI  $\geq 1$  (вж. точка 5.1).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Всякакви предишни интервенции на простатата, при които вътрешният уринарен сфинктер може да е бил увреден, включително транс-уретрална резекция на простатата (TURP) при доброкачествена хипертрофия на простатата.

Настоящо или предишно лечение на рак на простатата.

Пациенти, диагностицирани с холестаза.

Настоящо обостряне на възпалително заболяване на червата със засягане на ректума (вж. точка 4.4).

Всяко заболяване, което изключва приложение на обща анестезия или инвазивни процедури.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Локализация на тумора

Преди лечението, туморът трябва да бъде точно локализиран и потвърден като едностранен, като се използва биопсия при висока резолюция, базирана на най-добрите практики към момента, като многопараметърни ЯМР-базирани стратегии или биопсични процедури на базата на шаблони.

Едновременното лечение на двата лоба на простатата се свързва с по-нисък резултат в клиничните проучвания и не трябва да се извършва.

Недостатъчен брой пациенти са претърпели повторно лечение на ипсилатералния лоб или последващо лечение на контралатералния лоб, за да се определи ефикасността и безопасността на втора процедура с TOOKAD-VTP.

##### Проследяване след TOOKAD-VTP

Има ограничени данни от биопсии, направени повече от 2 години след лечението с TOOKAD, така че дългосрочната ефикасност не е определена. Остатъчен тумор се открива при последваща биопсия на лекувания лоб на 12-ия и 24-ия месец, обикновено извън обработения обем, но понякога в областта на некрозата.

Има ограничени данни за дългосрочните резултати и за потенциалните последствия от белези на мястото след приложение на TOOKAD при прогресия на заболяването.

Понастоящем е показано, че приложението на TOOKAD-VTP отлага необходимостта от радикална терапия и свързаната с нея токсичност. Необходимо е по-продължително проследяване, за да се определи дали TOOKAD-VTP ще бъде с лечебен ефект при определена част от пациентите.

След TOOKAD VTP, пациентите трябва да бъдат подложени на дигитален ректален преглед (digital rectal examination, DRE) и проследяване на PSA в серума, включително оценка на динамиката на PSA (време за удвояване на PSA и скорост на нарастване на PSA). PSA трябва да се определя на всеки 3 месеца през първите 2 години след VTP и на всеки 6 месеца след това, за да се оцени динамиката на PSA (PSA време за удвояване (DT), PSA скорост). Препоръчва се провеждането на дигитален ректален преглед (DRE) най-малко веднъж годишно и по-често, ако е клинично обосновано. На 2-та - 4-та и на 7-та година след VTP се препоръчва рутинна биопсия, с допълнителни биопсии въз основа на клиничната/PSA оценка. мПЯМР може да се използва за подобряване на процеса на вземане на решения, но към момента не и за заместване на биопсията. При положителни биопсии, на пациентите, при които е превишен прагът за нискорисково заболяване (т.е. имат  $GS > 6$ ,  $> 3$  положителни ядра или дължина на единично ядро  $> 5$  mm), трябва да се препоръча лечение с радикална терапия.

##### Радикална терапия след VTP процедура

Съществува несигурност по отношение на безопасността и ефикасността на последващата радикална терапия (хирургична операция или лъчетерапия). Има ограничена информация относно безопасността и ефикасността на радикалната простатектомия след TOOKAD-VTP. В малки хирургически серии се съобщава за Т3 тумори, позитивни резекционни линии и импотентност. През 24-те месеца на основното европейско проучване Фаза III, нито един пациент не е подложен на радикална лъчетерапия след TOOKAD-VTP.

##### Фоточувствителност

Налице е риск от фоточувствителност на кожата и очите при излагане на светлина след TOOKAD-VTP.

Важно е всички пациенти да следват изложени по-долу предпазни мерки за излагане на светлина в продължение на 48 часа след процедурата, за да се сведе до минимум рискът от увреждане на кожата и очите.

Пациентите трябва да избягват излагането на пряка слънчева светлина (включително през прозорци) и всички източници на ярка светлина, както на закрито, така и на открито. Това включва шезлонги, ярки компютърни монитори и медицински лампи за преглед, като офталмоскопи, отоскопи и ендоскопско оборудване, в продължение на 48 часа след VTP процедурата.

Слънцезащитните кремове не предпазват от светлина от близкия до инфрачервения спектър и следователно не осигуряват адекватна защита.

Ако пациентът съобщи за дискомфорт на кожата или очите по време на хоспитализация, намалете нивото на осветеност и се погрижете допълнително да предпазите пациента от изкуствена и естествена светлина.

#### Първите 12 часа след VTP процедура

Пациентът трябва да носи защитни очила и да бъде под медицинско наблюдение в продължение на поне 6 часа в помещение със затъмнена светлина.

Пациентът може да бъде изписан вечерта на същия ден по преценка на лекаря.

Пациентът трябва да остане в затъмнена среда без директно излагане на кожата и очите на дневна светлина. Пациентът може само да използва крушки с нажежаема жичка с максимална мощност до 60 вата или еквивалентни (т.е. 6 вата за LED светлини, 12 вата за флуоресцентно осветление с ниска консумация на енергия).

Пациентът може да гледа телевизия от разстояние 2 метра и след 6 часа, може да използва електронни устройства като смартфони, планшети и компютри. Ако пациентът трябва да излезе на открито през деня, той трябва да носи защитни дрехи и очила с висока защита, за да предпази кожата и очите си.

#### 12-48 часа след VTP процедурата

Пациентът може да излиза на открито през деня, но само в сенчести зони или когато е облачно. Той трябва да носи тъмни дрехи и да внимава, когато излага ръцете и лицето си на слънце.

Пациентът може да се върне към нормална дейност и да понася пряка слънчева светлина 48 часа след процедурата.

Няма клинични проучвания, в които пациенти с фоточувствителен дерматит, кожни заболявания като порфирия или анамнеза за чувствителност към слънчева светлина са приемали TOOKAD. Въпреки това кратката продължителност на действие на TOOKAD означава, че рискът от повишена фототоксичност се очаква да бъде нисък, при условие че тези пациенти стриктно спазват предпазните мерки срещу излагане на светлина.

Възможно е да има допълнителен риск от фоточувствителност на очите при пациенти, които са получили вътреочна анти-VEGF терапия. Пациентите, които са получили предишна терапия с VEGF, трябва внимателно да се погрижат да предпазват очите си от светлина в продължение на 48 часа след инжектирането на TOOKAD. Съпътстващата употреба на системни VEGF инхибитори не се препоръчва с TOOKAD.

Вижте точка 4.5 за взаимодействия с фотосенсибилизиращи лекарствени продукти.

#### Ерекtilна дисфункция

Ерекtilна дисфункция може да възникне, дори ако се избегне радикална простатектомия. Някаква степен на ерекtilна дисфункция е възможна скоро след процедурата и може да продължи повече от 6 месеца (вж. точка 4.8).

### Екстрапростатна некроза

Възможно е да има екстрапростатна некроза в перипростатната мастна тъкан, която не е свързана с клиничните симптоми.

Прекомерната екстрапростатна некроза възниква в резултат на неправилно калибриране на лазера или поставяне на светлинните влакна (вж. точка 4.8). Вследствие на това съществува потенциален риск от увреждане на съседни структури, като например пикочния мехур и/или ректума, и развитие на ректо-уретрална или външна фистула. При един пациент е възникнала фистула на пикочните пътища поради неправилно поставяне на влакната.

Оборудването трябва внимателно да се калибрира и да се използва софтуерът за насочване за лечение, за да се намали рискът от клинично значима екстрапростатна некроза.

### Ретенция на урина/уретрална стриктура

Пациенти с анамнеза за уретрална стриктура или с проблеми с потока на урината, могат да бъдат изложени на повишен риск от слаб поток и задържане на урината след процедурата с TOOKAD-VTP. Задържането на урина непосредствено след процедурата може да се дължи на преходен оток на простатата и обикновено е нужна само краткотрайна рекатетеризация.

Слабият поток на урината, дължащ се на уретрална стриктура, се развива няколко месеца след процедурата. В някои случаи, булбарното местоположение предполага, че стенозата е причинена от катетеризацията в пикочните пътища. В други случаи, уретралната стеноза може да е била късна последица от индуцираната от TOOKAD-VTP некроза.

Въпреки че са изключени от клиничните проучвания, съществува риск от увеличаване на стенозата след процедурата с TOOKAD-VTP при пациенти с предшестваща стеноза (вж. точка 4.8).

### Уринарна инконтиненция

Рискът от увреждане на сфинктера може да се сведе до минимум чрез внимателно планиране на поставянето на влакната, като се използва софтуерът за ориентиране на лечението. Тежка продължителна уринарна инконтиненция се наблюдава при пациент, който е претърпял предшестваща трансуретрална простатектомия (transurethral prostatectomy TURP). Това събитие не се счита за свързано с погрешна процедура, а по-скоро с вече съществуващото увреждане на вътрешния уретрален сфинктер от TURP. Процедурата с TOOKAD-VTP е противопоказна при пациенти с предшестващи интервенции на простатата, при които вътрешният уринарен сфинктер може да е увреден, включително трансуретрална резекция на простатата (TURP) поради доброкачествена хипертрофия на простатата (вж. точка 4.3).

### Възпалителни заболявания на червата

TOOKAD-VTP трябва да се прилага само след внимателна клинична оценка, при пациенти с анамнеза за активно ректално възпалително заболяване на червата или при всяко друго състояние, което може да повиши риска от образуване на ректоуретрална фистула (вж. точка 4.3).

### Употреба при пациенти с нарушения на кръвосъсирването

Пациентите с аномално съсирване може да развият прекомерно кървене в следствие на поставянето на иглите, необходими за позициониране на светлинните влакна. Това може да причини и синини, хематурия и/или локална болка. Не се очаква удълженото време на съсирването да намали ефективността на лечението с TOOKAD-VTP; препоръчва се обаче лекарствените продукти, които повлияват съсирването, да се спрат преди и през периода непосредствено след VTP процедурата (вж. точка 4.5).

### Употреба при пациенти на диета с контролирано съдържание на калий

Този лекарствен продукт съдържа калий и обикновено в дозата (3,66 mg/kg) ще бъде по-малко от 1 mmol (39 mg), т.е. практически „не съдържа калий”. Това количество обаче ще бъде превишено при пациенти с тегло над 115 кг. Това трябва да се има предвид при пациенти с

намалена бъбречна функция или пациенти на диета с контролирано съдържание на калий, при които повишаване на серумния калий ще се счита за вредно (вж. точка 4.2).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### ОАТР1В1 и ОАТР1В3 транспортери

Проучванията *in vitro* прогнозира, че ТООКАД при терапевтични концентрации е малко вероятно да инхибира ензимите на цитохром Р450, но може да инхибира транспортърите ОАТР1В1 и ОАТР1В3 (вж. точка 5.2).

Силата на взаимодействието не е изследвана клинично, но не може да се изключи преходно повишаване на плазмената концентрация на едновременно приложените субстрати на ОАТР1В1 и ОАТР1В3. В деня на инфузията на ТООКАД и най-малко 24 часа след приложението трябва да се избягва употребата на лекарствени продукти, които са субстрати на ОАТР1В1 или ОАТР1В3 (репаглинид, аторвастатин, питевастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, бозентан, глибурид), за които са наблюдавани зависимости от концентрацията сериозни нежелани реакции. Едновременното приложение трябва да се извършва внимателно и се препоръчва строго проследяване.

##### Фотосенсибилизиращи вещества

Лекарствени продукти, които имат потенциален фотосенсибилизиращ ефект (като тетрациклини, сулфонамиди, хинолони, фенотиазини, сулфонилурейни хипогликемични средства, тиазидни диуретици, гризеофулвин или амиодарон), трябва да бъдат спрени поне 10 дни преди процедурата с ТООКАД и поне 3 дни след процедурата или заменени с други лечения без фотосенсибилизиращи свойства. Ако не е възможно да се спре приемът на лекарствен продукт с фотосенсибилизиращ ефект (като амиодарон), пациентът трябва да бъде уведомен, че може да възникне повишена чувствителност към слънчева светлина и може да се наложи да се предпазва от директна светлина за по-дълъг период от време (вж. точка 4.2).

##### Антикоагуланти и антитромбоцитни агенти

Антикоагулантните лекарства и тези, които намаляват агрегацията на тромбоцитите (напр. ацетилсалицилова киселина), трябва да бъдат спрени най-малко 10 дни преди процедурата с ТООКАД. Прием на лекарствени продукти, които предотвратяват или намаляват агрегацията на тромбоцитите, не трябва да се започва поне 3 дни след процедурата.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Контрацепция

Ако пациентът е сексуално активен с жени, които са в състояние да забременеят, той и/или неговата партньорка трябва да използват ефективен метод на контрацепция, за да предотвратят забременяване в продължение на 90 дни след VTP процедурата.

##### Бременност и кърмене

ТООКАД не е показан за лечение при жени.

##### Фертилитет

Паделипорфин не е тестван за репродуктивна токсичност и фертилитет.

Въпреки това всички стадии на сперматогенезата са наблюдавани при животни. Минимални дегенеративни промени на епитела на семенните каналчета с вакуолизация са съобщени при един мъж, приел висока доза. Всички тези промени се считат за случайни и вероятно свързани с процедурата на интравенозно приложение.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ТООКАД не повлиява способността за шофиране или работа с машини. Тъй като процедурата включва обща анестезия, пациентите не трябва да извършват сложни задачи като шофиране или работа с машини до 24 часа след прилагане на обща анестезия.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания Фаза II и III са нарушения на пикочните пътища и възпроизводителната система: дизурия (25,1%), еректилна дисфункция (21,1%), хематурия (19,6%), перинеална болка/хематом (15,3% ретенция на урина (13,3%), чести позиви за уриниране (9,0%), полакиурия (7,3%), инфекция на пикочните пътища (5,5%), инконтиненция (5,3%) и неуспешна еякулация (5,0%).

Наблюдавани са също и неспецифични нежелани реакции, вероятно свързани с общата анестезия: транзиторна глобална амнезия, брадикардия, синусова аритмия, предсърдно мъждене, хипотония, бронхоспазъм, фарингеално възпаление, конгестия на дихателните пътища, гадене, повръщане, констипация, пирексия, процедурна хипотония. Съобщавани са също и случаи на хепатотоксичност (1,5%), като повишаване на трансaminaзите. Всички те са леки по интензитет.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции са изброени по-долу в Таблица 1 по органни класове и честота. В рамките на всяко групиране според честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честоти се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ).

**Таблица 1: Обобщение на нежеланите реакции, които се считат за свързани с TOOKAD и/или с проучваното изделие и/или с проучваната процедура в обобщения анализ на безопасността (N=398)**

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочо-половите пътища <sup>1</sup>
	Редки	Абсцес на простатата
Психични нарушения	Редки	Понижено либидо
		Афективно разстройство
		Енкопрезия
Нарушения на нервната система	Редки	Главоболие
		Замаяност
		Ишиас
		Сетивни нарушения
		Мравучкане
Нарушения в зрението	Редки	Дразнене в окото
		Фотофобия
Съдови нарушения	Чести	Хематом
		Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Диспнея при физическо натоварване
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Хемороиди
		Аноректален дискомфорт <sup>2</sup>
		Коремна болка
		Ректален кръвоизлив <sup>3</sup>
	Редки	Дискомфорт в корема
		Аномални изпражнения
Диария		
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност <sup>4</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Екхимоза
	Редки	Обрив
		Еритема
		Суха кожа
		Сърбеж



Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
		Депигментация на кожата
		Кожна реакция
Нарушения на мускулната и съединителната тъкан	Чести	Болки в гърба <sup>5</sup>
	Редки	Болка в слабините
		Кръвоизлив в мускулите
		Хемартроза
		Мускулно-скелетна болка
		Болки в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Задържане на урина
		Хематурия
		Дизурия <sup>6</sup>
		Микционни нарушения <sup>7</sup>
	Чести	Уретрална стеноза
		Инконтиненция на урина <sup>8</sup>
	Редки	Уретерен кръвоизлив
		Уретрален кръвоизлив
		Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Перинеална болка <sup>9</sup>
		Сексуална дисфункция при мъжете <sup>10</sup>
	Чести	Простатит
		Болка в областта на гениталиите <sup>11</sup>
		Болка в областта на простатата <sup>12</sup>
		Хематоспермия
	Редки	Генитален кръвоизлив
		Оток на пениса <sup>13</sup>
		Кръвоизлив в простатата
		Оток на тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Редки	Астения
		Болка на мястото на катетъра
		Повреда на лазерното устройство
		Посиняване на мястото на инфузията
		Възел
		Болка
		Еритема на мястото на приложение
		Аномално съсирване <sup>14</sup>
Изследвания	Чести	
	Редки	Повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта
		Повишени триглицериди в кръвта
		Повишена гамаглутамил трансферазата
		Повишен холестерол в кръвта
		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта
		Понижен калий в кръвта
		Повишен липопротеин с ниска плътност
		Увеличен брой на неутрофилите
		Увеличен PSA
		Повишаване на телесното тегло
		Повишен брой на левкоцитите
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	
	Редки	Хирургичната процедура е повторена
		Контузия
		Изтичане на урина след процедурата

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
		Болка при процедурата
		Отделяне на секрет след процедурата
		Падане

Следните термини представляват група от нежелани реакции, които описват по-скоро заболяване, отколкото единично събитие.

<sup>1</sup> Урогенитално инфекция (инфекция на пикочните пътища, орхит, епидидимит, цистит).

<sup>2</sup> Аноректален дискомфорт (прокталгия, ректален тенезъм).

<sup>3</sup> Ректален кръвоизлив (анален кръвоизлив).

<sup>4</sup> Хепатотоксичност (повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспаратаминотрансфераза).

<sup>5</sup> Болка в гърба (протрузия на интервертебралния диск).

<sup>6</sup> Дизурия (болка в пикочния мехур, спазъм на пикочния мехур, хипертоничен пикочен мехур, уретрален спазъм, болка в пикочните пътища).

<sup>7</sup> Нарушения в уринирането (позиви за уриниране, полакиурия, ноктурия, понижен поток на урина, напън при уриниране).

<sup>8</sup> Инконтиненция на урина (импулсна инконтиненция, инконтиненция, стресова уринарна инконтиненция).

<sup>9</sup> Перинеална болка (тазова болка).

<sup>10</sup> Сексуална дисфункция при мъже (еректилна дисфункция, неуспешна еякулация, диспареуния, нарушение на еякулацията, хипоспермия, болезнена еякулация, ретроградна еякулация, сексуална дисфункция, намален обем на спермата).

<sup>11</sup> Генитална болка (болка в пениса, болка в тестисите, скротална болка, неинфекциозен орхит, възпаление на семенната връв, генитална контузия).

<sup>12</sup> Простатна болка (простатизъм, нарушения на простатата, простатна фиброза).

<sup>13</sup> Оток на пениса (баланопостит).

<sup>14</sup> Аномално съсирване (увеличение на фибрин D димера, удължаване на aPTT, повишаване на INR).

<sup>15</sup> Перинеално увреждане (хематом след процедурата, некроза, перинеален хематом, тазов хематом).

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### *Еректилна дисфункция*

В европейското проучване Фаза III 60 (30,5%) от пациентите в групата с TOOKAD-VTP са развили еректилна дисфункция, а 16 (8,1%) са претърпели неуспешна еякулация. 53 (26,9%) от пациентите са имали еректилна дисфункция в продължение на повече от 6 месеца, включително 34 (17,3%) пациенти, при които еректилната дисфункция не е отшумяла в края на проучването. Когато анализът се ограничи до пациенти, които са подложени на едностранна VTP, 33 (16,8%) пациенти са имали еректилна дисфункция повече от 6 месеца, включително 17 (8,6%) пациенти, при които еректилната дисфункция не е отшумяла в края на проучването.

##### *Задържане на урина*

В европейското проучване Фаза III, 30 (15,2%) пациенти са страдали от задържане на урина. Медианата на времето до началото на задържането на урината е 3 дни (1-417). Медианата на продължителността е 10 дни (1-344).

##### *Урогенитални инфекции*

Най-честите инфекции са орхит, епидидимит и инфекции на пикочните пътища, включително цистит. В европейското проучване Фаза III, 20 (10,2%) пациенти в групата с TOOKAD-VTP са развили урогенитална инфекция. При 5 (2,5%) пациенти инфекцията е счетена за сериозна. Медианата на времето до началото на урогениталните инфекции е 22,5 дни (4-360). Медианата на продължителността е 21 дни (4-197).

#### *Уринарна инконтиненция*

В европейското проучване Фаза III, 25 (12,7%) пациенти са имали уринарна инконтиненция (включително инконтиненция, стресова уринарна инконтиненция и импулсна инконтиненция). Медианата на времето до началото на уринарната инконтиненция е 4 дни (1-142). При 18 пациенти нежеланата реакция е отшумяла с медиана на продължителност от 63,5 дни (1-360), а нежеланата реакция все още е била налице в края на проучването при 7 пациенти. Само 1 (0,5%) пациент е проявил тежка (степен 3) уринарна инконтиненция. При нито един от тези пациенти не се е наложила операция за инконтиненция.

#### *Перинеално увреждане, перинеална болка и простатит*

Перинеално увреждане и перинеална болка се наблюдават при 46 (23,4%) пациенти в контролирано Фаза III европейско проучване. В някои случаи е необходимо облекчаване на перинеална болка или аноректален дискомфорт. Един пациент е страдал от перинеална болка степен 3, която е започнала 35 седмици след VTR процедурата и е продължила около 35 седмици преди да отшуми без последствия.

Простатит е възникнал при 7 (3,6%) пациенти в контролирано Фаза III европейско проучване. Един пациент е страдал от простатит от степен 3, считан за сериозен, който е започнал 4 дни след VTR процедурата и е продължил 31 дни преди да отшуми без последствия.

#### *Стеноза на уретрата*

В основното европейско Фаза III проучване, умерена или тежка уретрална стеноза се развива при 2 (1,0%) пациенти, 5 до 6 месеца след процедурата. Това изисква уретрална дилатация (вж. точка 4.4).

#### Допълнителни нежелани реакции при проучвания Фаза II за рак на простатата и при специално разрешаване

##### *Екстрапростатна некроза*

Два случая на прекомерна екстрапростатична некроза са настъпили поради неправилно лазерно калибриране без клинични последствия. Един случай на външна уретрална фистула се дължи на неправилно поставяне на влакна (вж. точка 4.4).

##### *Фототоксичност*

При пациент, лекуван с 2 mg/kg TOOKAD, един случай на исхемична оптична невропатия от степен 3 е съобщен 33 дни след VTR процедурата. Той отшумява с малък дефект в зрителното поле.

##### *Абсцес на простатата*

Една сериозна нежелана реакция на простатен абсцес, която се счита за тежка, е съобщена в проучването, проведено в Латинска Америка при пациент, който е преминал едностранна VTR процедура. Случаят е отшумял в рамките на три дни.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява продължително наблюдение на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Има ограничена клинична информация относно предозирането на TOOKAD. Здравите доброволци са с експозиция на дози до 15 mg/kg паделипорфин дикалий (съответстващ на 13,73 mg/kg паделипорфин) без светлинно активиране, а 23 пациенти са лекувани с 6 mg/kg паделипорфин дикалий (съответстващ на 5,49 mg/kg паделипорфин) без значими проблеми по отношение на безопасността.

Въпреки това е възможно удължаване на времето на фотосенсибилизация и предпазните мерки срещу излагане на светлина трябва да се поддържат още 24 часа (вж. точка 4.4).

Предозирането на лазерната светлина може да повиши риска от нежелана екстрапостатична некроза (вж. точка 4.4).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, сенсibiliзиращи вещества, използвани при фотодинамична/лъчева терапия, АТС код: L01XD07

#### Механизъм на действие

Паделипорфин се задържа в съдовата система. Когато се активира с лазерна светлина с дължина на вълната 753 nm, паделипорфин предизвиква каскада от патофизиологични събития, водещи до фокална некроза в рамките на няколко дни. Активирането в осветените туморни кръвоносни съдове генерира кислородни радикали ( $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) причинявайки локална хипоксия, която предизвиква освобождаването на радикали на азотен оксид ( $\cdot\text{NO}$ ). Това води до преходна артериална вазодилатация, която задейства освобождаването на съдосвиващото вещество, ендотелин-1. Бързото изразходване на  $\cdot\text{NO}$  радикалите, от кислородните радикали, води до образуването на реактивни азотни видове (RNS) (напр. пероксинитрит), успоредно с артериалното свиване. В допълнение се счита, че нарушената деформируемост увеличава способността за агрегиране на еритроцитите и образуването на кръвни съсиреци в зоната на взаимодействие на артериалното снабдяване (хранещи артерии) и туморната микроциркулация, което води до запушване на туморната съдова система. Това се усилва от индуцираната от RNS апоптоза на ендотелни клетки и инициране на саморазпространение на некрозата в туморните клетки чрез пероксидация на тяхната мембрана.

#### Фармакодинамични ефекти

При пациенти с локализиран рак на простатата, които са получили TOOKAD-VTP, некрозата се наблюдава чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на 7-мия ден. Съществува взаимовръзка между общата доставяна енергия и обема на некрозата, наблюдаван на 7-мия ден. LDI съответства на съотношението на кумулативната дължина на осветените върхове на влакната (cm) спрямо обема (cc) на прицелната зона, която се обработва. Прицелната зона съответства на лоба, съдържащ положителните биопсии. Обемът му се измерва след очертаване на простатата, като се използва софтуерът за насочване при лечението. При Фаза II проучвания, условията на лечение, съответстващи на  $\text{LDI} \geq 1$ , се свързват със средна скорост на некроза на прицелната зона в ден 7  $89\% \pm 20,75$  за едностранно лечение.  $\text{LDI} \geq 1$  изглежда се свързва с по-голям обем на некроза при ЯМР в Ден 7 и по-голям дял от пациентите с отрицателна биопсия на 6-ия месец в сравнение с  $\text{LDI} < 1$  (вж. точка 4.2).

Няма значителна зависимост между процента на некроза на простатата при ЯМР в Ден 7 и вероятността от отрицателна биопсия на простатата при проследяването.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Фаза III проучване (PCM301)*

В основното отворено Фаза III проучване (PCM301), проведено в 10 европейски държави, са рандомизирани 413 пациенти в групата с TOOKAD-VTP или групата с AS.

Основните критерии за включване са нискорисков рак на простатата с простатен аденокарцином 3 + 3 по Глисън като максимум, две до три положителни за рак ядра и максимална дължина на раковото ядро 5 mm във всяко ядро (най-малко 3 mm при пациенти

само с едно положително ядро), клиничен стадий до T2a, PSA  $\leq$  10 ng/ml, обем на простатата равен или по-голям от 25 cc и по-малък от 70 cc.

Основният критерий за изключване е всяко предшестващо или настоящо лечение на рак на простатата, всяка хирургична интервенция за доброкачествена хипертрофия на простатата, очаквана продължителност на живота по-малка от 10 години, медицински състояния, които изключват използването на обща анестезия.

Процедурата VTP се състои от 10-минутна i.v. инжекция 4 mg/kg TOOKAD, последвана от 22 минути и 15 секунди облъчване със 753 nm лазерна светлина при 200 J/cm от влакно, доставено с помощта на интерстициални оптични влакна, въведени трансперинеално в простатната жлеза. В случай на едностранно заболяване, следва да се приложи фокално лечение на един лоб. В случай на двустранно заболяване (открито при включването или по време на проследяването), трябва да се приложи двустранно лечение едновременно или последователно. Повторното лечение на лобовете, за които е налице положителен резултат за рак при 12-месечното проследяване, е разрешено.

AS включва серийни абсолютни измервания на PSA и управлявана с ултразвук биопсия на 12-ия и 24-ия месец.

Проучването има две съвместни първични крайни точки за TOOKAD-VTP в сравнение с AS:

- А: Честота на отсъствие на установен рак на базата на хистология на 24-ия месец,
- Б: Разликата в честотата на неуспех на лечението, свързан с наблюдавана прогресия на заболяването от ниско- до умерено- или по-високорисков рак на простатата. Умерено-/по-високорисков рак на простатата се дефинира като някой от следните:  $> 3$  ядра, доказано положителни за рак; първичен или вторичен модел на Глисон  $\geq 4$ ; поне 1 дължина на раково ядро  $> 5$  mm; PSA  $> 10$  ng/mL в 3 последователни измервания; T3 рак на простатата; метастази; смърт, свързана с рак на простатата.

Всички пациенти имат скор по скалата на Глисън  $\leq 3 + 3$  на изходното ниво.

Във всяка таблица са представени също резултатите от пациентите, отговарящи на критериите на показанието (пациенти с едностранен, нискорисков локализиран рак на простатата, с изключение на много нискорисков)

Таблица 2 представя характеристиките на изходно ниво за всяка група.

**Таблица 2: РСМ301 — Характеристики на изходно ниво за всяка група за популацията на всички рандомизирани пациенти (ITT) и пациенти, отговарящи на критериите на показанието**

Характеристика	ITT популация		Пациенти, отговарящи на критериите на показанието	
	Група с TOOKAD-VTP N = 206	Група с AS N = 207	Група с TOOKAD-VTP N = 80	Група с AS N = 78
<b>Възраст (години)</b>				
Средно (SD)	64.2 (6.70)	62.9 (6.68)	63.9 (6.27)	62.3 (6.32)
Обхват: мин, макс	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Пациенти на възраст > 75 години, n (%)	6 (2.9)	6 (2.9)	0	0
<b>Едностранно заболяване, n (%)</b>	157 (76.2)	163 (78.7)	80 (100)	78 (100)
<b>Двустранно заболяване, n (%)</b>	49 (23.8)	44 (21.3)	Не е приложимо	Не е приложимо
<b>Клинични стадии</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>Общ брой положителни ядра</b>				
Средно (SD)	2.1 (0.68)	2.0 (0.72)	2.2 (0.74)	2.1 (0.76)
Обхват: мин, макс	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
<b>Изчислен обем на простатата (cc)</b>				
Средно (SD)	42.5 (12.49)	42.5 (11.76)	37.2 (9.67)	37.6 (9.63)
Обхват: мин, макс	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
<b>PSA (ng/mL)</b>				
Средно (SD)	6.19 (2.114)	5.91 (2.049)	6.98 (1.796)	7.12 (1.704)
Обхват: мин, макс	0.1, 10.0	0.5, 10.0	1.0, 10.0	3.1, 10.0

От 206 пациенти, рандомизирани на TOOKAD-VTP, 10 не получават лечение поради различни причини, включително оттегляне от проучването, съответствие с критериите за изключване, несъответствие с изискванията и други медицински събития.

Таблица 3 описва съвместните първични крайни показатели за ефикасност в цялата простатна жлеза и в лекувания лоб (ITT популация и пациенти, отговарящи на критериите на показанието).

**Таблица 3: РСМ301 — Съпътстващи крайни показатели за ефикасност — Цяла простатна жлеза и лекуван(и) лоб(ове)\* — ИТТ популация и пациенти, отговарящи на критериите на показанието**

Брой на пациентите с	ИТТ популация		Пациенти, отговарящи на критериите за показанието	
	Група с TOOKAD-VTP N = 206	Група с AS N = 207	Група с TOOKAD-VTP N = 80	Група с AS N = 78
<b>А: Степента на отсъствие на определен рак на базата на хистология на 24-ия месец</b>				
Отрицателна биопсия, n (%)	101 (49.0) <sup>a</sup>	28 (13.5) <sup>a</sup>	36 (45.0) <sup>e</sup>	8 (10.3) <sup>e</sup>
Отрицателна биопсия в лекувания лоб*, n (%)	129 (62.6) <sup>b</sup>	40 (19.3) <sup>b</sup>	52 (65.0) <sup>f</sup>	11 (14.1) <sup>f</sup>
Няма резултат от биопсия, n (%)	38 (18.4)	86 (41.5)	11 (13.8)	34 (43.6)
Пациенти, преминали радикална терапия, водеща до липса на биопсия, n (%)	12 (5.8)	55 (26.6) <sup>c</sup>	6 (7.5)	27 (34.6)
Други причини <sup>d</sup> , n (%)	26 (12.6)	31 (15.0)	5 (6.3)	7 (9.0)
Положителна биопсия, n (%)	67 (32.5)	93 (44.9)	33 (41.3)	36 (46.2)
Положителна биопсия в лекувания лоб*, n (%)	39(18.9)	81(39.1)	17(21.3)	33(42.3)
<sup>a</sup> Относителен риск (95% ДИ) = 3.62 (2.50; 5.26); p стойност < 0.001				
<sup>b</sup> Относителен риск (95% ДИ) = 3.24 (2.41; 4.36); p стойност < 0.001				
<sup>c</sup> Сред 60-те пациенти, които са претърпели радикална терапия, на 5 пациенти е направена биопсия на 24-ия месец				
<sup>d</sup> Например: оттегляне от проучването, медицинска причина, отказ на пациента				
<sup>e</sup> Относителен риск (95% ДИ) = 4.39 (2.1; 8.83); p стойност < 0.01				
<sup>f</sup> Относителен риск (95% ДИ) = 4.61 (2.60; 8.16); p стойност < 0.001				
<b>Б: Разлика в степента на неуспех на лечението, свързана с наблюдаваната прогресия на заболяването</b>				
Брой на пациентите с прогресия в Месец 24, n (%)	58 (28.2) <sup>g</sup>	121 (58.5) <sup>g</sup>	27 (33.8) <sup>h</sup>	53 (67.9) <sup>h</sup>
Прогресия до степен ≥ 4 по Gleason	49 (23.8)	91 (44.0)	19 (23.8)	40 (51.3)
Брой на пациентите с прогресия в лекувания лоб* в Месец 24, n (%)	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> Коригиран коефициент на риск (95% ДИ) = 0.34 (0.24; 0.46); p стойност ≤ 0.001				
<sup>h</sup> Коригиран коефициент на риск (95% ДИ) = 0.31 (0.20; 0.50); p стойност ≤ 0.001				
<sup>i</sup> Коригиран коефициент на риск (95% ДИ) = 0.17 (0.12; 0.27); p стойност ≤ 0.001				
<sup>j</sup> Коригиран коефициент на риск (95% ДИ) = 0.11 (0.05; 0.25); p стойност ≤ 0.001				

\* Лекуваният(ите) лоб(ове) в групата с AS се дефинира(т) като лоб(ове) със заболяване на изходното ниво.

Вторичната цел е да се определи разликата между двете групи по отношение на честотата на последваща радикална терапия за рак на простатата. От 58 пациенти с прогресия в групата с TOOKAD-VTP, само 11 са подложени на радикална терапия, 18 пациенти са претърпели втора VTP процедура, а 29 не са получили допълнително лечение към края на проучването. От 121 пациенти с прогресия в групата с AS, 54 са претърпели радикална терапия, а 67 не са получили никакво активно лечение към края на проучването. На пациентите в групата с AS не е

предложена последваща VTP. При оценката на общата поносимост към 24-ия месец, пациентите след включването, които са подложени на радикална терапия, също се отчитат при оценяване на симптомите от страна на простатата и еректилната функция.

**Таблица 4: РСМ301 - Брой на пациентите с радикално лечение на 24-тия месец — ИТТ популация и пациенти, отговарящи на критериите за показанието**

Характеристика	ИТТ популация		Пациенти, отговарящи на критериите за показанието	
	Група с TOOKAD-VTP N = 206	Група с AS N = 207	Група с TOOKAD-VTP N = 80	Група с AS N = 78
Брой на пациентите, започнали радикално лечение, n (%)	12 (5.8)	62 (29.9)	6 (7.5)	28 (35.9)
Брой на пациентите, започнали радикално лечение след прогресия, n (%)	11 (5.3)	54 (26.1)	5 (6.3)	25 (32.1)

*Ефект върху заболяемостта на пикочните пътища (IPSS) и еректилната функция (IEF) след TOOKAD-VTP*

Както е показано в Таблица 5, в проучването РСМ301, скорът по Международната скала за оценка на симптоми на простатата (International Prostate Symptoms Score, IPSS) показва умерено повишение 7 дни след VTP процедурата както при ИТТ популацията, така и при пациенти, отговарящи на критериите за показанието. Тези резултати се подобряват на 3-и месец и се връщат към изходните стойности на 6-и месец, като се подобряват още повече до 24-ия месец. В групата с „Активно наблюдение”, IPSS скорът леко се влошава с течение на времето до 24-ия месец.

**Таблица 5: РСМ301 - Ефект върху заболяемостта на пикочните пътища (IPSS) — ИТТ популация и пациенти, отговарящи на критериите за показанието**

	ИТТ популация				Пациенти, отговарящи на критериите за показанието			
	Група с TOOKAD-VTP		Група с AS		Група с TOOKAD-VTP		Група с AS	
	n	Среден скор (SD)	n	Среден резултат	n	Среден резултат	n	Среден резултат
Изходно ниво	179	7.6 (6.09)	185	6.6 (5.30)	71	6.7 (5.69)	73	6.0 (4.34)
Ден 7	180	14.8 (8.64)	Не е приложимо		72	14.2 (8.89)	Не е приложимо	
Месец 3	179	9.6 (6.86)	190	7.2 (5.75)	71	8.7 (5.72)	72	6.6 (5.11)
Месец 6	182	7.5 (6.06)	189	6.8 (5.84)	74	6.4 (5.33)	73	6.3 (5.36)
Месец 12	177	7.2 (5.85)	173	7.3 (5.95)	71	5.7 (5.01)	68	7.1 (5.75)
Месец 24*	165	6.6 (5.47)	154	8.2 (6.47)	66	5.5 (5.34)	55	8.6 (6.56)

\*Резултатите на 24-ия месец включват пациенти, които са подложени на радикална терапия

Както е показано в Таблица 6, в групата с VTP от проучването РСМ301, скоровете в раздела за еректилна функция на 15-точковия въпросник на Международния индекс за еректилната функция (15-question International Index of Erectile Function, IIEF-15) показват значително намаление 7 дни след VTP процедурата, последвано от допълнително подобрение в следващите месеци до 24-ия месец, в ИТТ популацията и при пациенти, отговарящи на критериите за показанието.



**Таблица 6: РСМ301 — Ефект върху еректилната функция (ПЕФ) — ИТТ популация и пациенти, отговарящи на критериите за показанието**

	ИТТ популация				Пациенти, отговарящи на критериите за показанието			
	Група с TOOKAD-VTP		Група с AS		Група с TOOKAD-VTP		Група с AS	
	n	Среден резултат	n	Среден резултат	n	Среден резултат	n	Среден резултат
Изходно ниво	184	18.6 (10.22)	188	20.6 (9.92)	74	18.4 (10.31)	74	20.8 (10.02)
Ден 7	165	11.5 (10.96)	Не е приложимо		68	10.1 (10.82)	Не е приложимо	
Месец 3	171	14.7 (10.48)	182	21.0 (9.84)	69	14.3 (10.81)	70	21.7 (9.95)
Месец 6	176	16.1 (9.98)	185	20.4 (9.83)	68	16.9 (9.78)	72	20.6 (9.85)
Месец 12	170	15.1 (10.28)	167	19.9 (10.29)	70	16.7 (10.18)	65	20.4 (10.44)
Месец 24*	159	15.0 (10.70)	152	16.8 (11.17)	62	15.4 (11.11)	54	16.4 (11.10)

\*Резултатите на 24-ия месец включват пациенти, които са подложени на радикална терапия

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на TOOKAD са проучени при 42 здрави участници мъже (без фотоактивиране) и при 70 пациенти с локализиран рак на простатата (след фотоактивиране).

### Разпределение

При здрави участници мъже, средният обем на разпределение варира от 0.064-0.279 l/kg, за дозировки от 1.25 до 15 mg/kg паделипорфин дикалий, което показва разпределение в извънклетъчна течност. Подобен среден обем на разпределение се наблюдава при пациенти с локализиран рак на простатата, лекувани с 2 и 4 mg/kg паделипорфин дикалий (съответно 0,09-0,10 L/kg).

Паделипорфин дикалий се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (99%).

Изследванията *in vitro* показват, че е малко вероятно TOOKAD да бъде субстрат на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OATP2B1, P-gp, BCRP, MRP2 или BSEP транспортери на чернодробния ъптейк.

### Биотрансформация

Минимална степен на метаболизъм на паделипорфин е наблюдаван при проучвания на метаболизма *in vitro* в човешки чернодробни микросоми и S9 фракции. В тези проучвания не са наблюдавани метаболити на паделипорфин.

Не са провеждани *in vitro* или *in vivo* проучвания с радиоизотопно маркиран паделипорфин. Следователно, възможността за някаква степен на метаболизъм на паделипорфин *in vivo* не може да се изключи напълно.

Проучвания *in vitro* показват, че е малко вероятно TOOKAD да бъде инхибитор на CYP450 ензимите.

Проучвания *in vitro* показват, че TOOKAD не инхибира P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, BCRP и BSEP, но може да инхибира както OATP1B1, така и OATP1B3 транспортерите (вж. точка 4.5).

### Елиминиране

Клирънсът на паделипорфин дикалий при здрави участници от мъжки пол, на които са приложени от 1,25 mg/kg до 15 mg/kg паделипорфин дикалий, варира от 0.0245 до 0.088 l/h/kg. Въз основа на популяционен фармакокинетичен (ФК) анализ, изчисленият полуживот е  $1.19 \text{ h} \pm 0.08$  при 4 mg/kg паделипорфин дикалий. Подобен среден диапазон на клирънса е наблюдаван при пациенти с локализиран рак на простатата, лекувани с 4 mg/kg и 2 mg/kg паделипорфин дикалий (съответно 0,04-0,06 L/h/kg). Екскрецията на паделипорфин в урината

при здрави участници е много ниска (< 0,2% от дозата). Като се има предвид неговата молекулна маса и много ниската екскреция в урината, елиминирането с фекалиите е най-вероятният път на елиминиране при хората.

#### Старческа възраст

Много малко пациенти на възраст над 75 години са включени в проучвания, при които са провеждани фармакокинетични измервания, така че не е известно дали има разлика при тези по-възрастни пациенти в сравнение с пациентите на възраст под 75 години (вж. точки 4.2 и 5.1).

#### Линейност/нелинейност

При здрави участници мъже се установява, че  $C_{max}$  се променя линейно от 1,25 mg/kg до 15 mg/kg паделипорфин дикалий, което покрива терапевтичния диапазон.

#### Ефекти на ковариатите върху фармакокинетичните свойства

Влиянието на възрастта, теглото и расата е проучвано при здрави доброволци и пациенти. Резултатите от популационното ФК проучване показват, че възрастта, расата, здравословното състояние и маркерите на чернодробната функция е малко вероятно да имат значително и биологично значимо въздействие върху фармакокинетиката на TOOKAD.

Теглото на пациентите (диапазон 60-120 kg) показва незначително въздействие върху фармакокинетичните параметри на TOOKAD за дози до 5 mg/kg паделипорфин дикалий.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност или за токсичност при многократно приложение.

*In vitro* тестването за генотоксичност установява, че паделипорфин има слаб потенциал да индуцира кластогенност, когато се осветява от ултравиолетови лъчи (UV); това корелира с механизма на действие (образуване на реактивни кислородни видове).

Доказано е, че паделипорфин е цитотоксичен в присъствието на UVA облъчване (*in vitro*) и се счита за фототоксичен при морски свинчета (*in vivo*).

Не са провеждани проучвания за канцерогенност и репродуктивна токсичност на паделипорфин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

5 години

#### След разтваряне

Химичната и физичната стабилност на TOOKAD след разтваряне с 5% разтвор на глюкоза в неговия флакон е доказана за 8 часа при 15°C-25°C и при 5°C ± 3°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

#### **6.4 Специални предпазни мерки за съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

##### TOOKAD 183 mg прах за инжекционен разтвор

Флакон от тъмно стъкло тип I, запечатан с гумена запушалка с алуминиева обкатка, покрита със синя пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 183 mg паделипорфин.

Опаковка: 1 флакон

##### TOOKAD 366 mg прах за приготвяне на инжекционен разтвор

Стъклен флакон от кехлибарено стъкло тип I, запечатан с гумена запушалка, обвита с алуминиево запечатване и покрита с бяла пластмасова отчупваща се капачка, съдържащ 366 mg паделипорфин.

Размер на опаковката: 1 флакон

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Приготвянето на разтвора трябва да се извършва в затъмнена среда.

TOOKAD се приготвя чрез реконституиране на праха за инжекционен разтвор с:

- 20 mL 5% разтвор на глюкоза за TOOKAD 183 mg,
- 40 mL 5% разтвор на глюкоза за TOOKAD 366 mg.

След това флаконът трябва да се върти внимателно в продължение на 2 минути. Всеки ml от получения разтвор съдържа 9.15 mg паделипорфин. Флаконът трябва да се остави в изправено положение в продължение на 3 минути без допълнително разклащане или движение. Поради фотосенсибилизиращите свойства на TOOKAD съдържанието на флакона трябва да се прехвърли в непрозрачна спринцовка, която трябва да се държи в изправено положение в продължение на 3 минути, за да се гарантира, че всичката пяна ще изчезне. За приложение на лекарствения продукт на пациента трябва да се използва инжекционен филтър 0,22 µm и непрозрачна система. Следва стандартното боравене със спринцовки.

Приготвеният разтвор е тъмен. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1228/001

EU/1/17/1228/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 10 ноември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 26 септември 2022 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарствата.

## **D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато системата за управление на риска се изменя, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на TOOKAD на пазара във всяка от държавите членки ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, формите на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Образователната програма е насочена към повишаване на осведомеността и предоставянето на информация относно признаците и симптомите на някои важни идентифицирани рискове от паделипорфин, включително фоточувствителност, както и информация за съществуващите терапевтични подходи (включително VTP с TOOKAD) за лечението на съответния вид рак на простатата, потенциалните ползи, рисковете и неясноти при VTP с TOOKAD.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която TOOKAD се пуска на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват, отпускат или използват TOOKAD, имат достъп до или са им предоставени следните образователни пакети:

- Ръководство с информация за пациента
- Насоки за лекаря

Ръководството с информация за пациента относно TOOKAD трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информация за съществуващите терапевтични подходи (включително VTP с TOOKAD) за лечението на съответния вид рак на простатата
- Информация за потенциалните ползи, рискове и неясноти при VTP с TOOKAD, включително: неяснота относно дългосрочната полза от TOOKAD; неясноти по отношение на дългосрочната безопасност на TOOKAD и ефикасността/безопасността на всички необходими допълнителни лечения, като радикална простатектомия.
- Информация за нежеланите лекарствени реакции и вероятността за тяхната поява, включително: еректилна дисфункция, уринарна инконтиненция, задържане на урина/уретрална стриктура и фоточувствителност и необходимостта от спазване на правилата, за да се предпазват от светлина след процедурата в продължение на 48 часа.

Насоките за лекаря относно TOOKAD трябва да съдържат следните ключови елементи:

- Подходите (включително VTP с TOOKAD) за лечение на рака на простатата и потенциалните ползи, рискове и неясноти при VTP с TOOKAD:
  - Да се посочи, че информацията от повече от две години след процедурата с TOOKAD-VTP е ограничена и следователно данни за дългосрочната ефикасност и безопасност на TOOKAD-VTP понастоящем не са налични.
  - Информация за ефикасността/безопасността на всички необходими последващи лечения, като например радикална простатектомия, понастоящем липсва.
- Обяснете какво включва VTP процедурата, включително необходимостта от спазване на правилата за предпазване на пациента от светлина след процедурата в продължение на 48 часа, поради фотосенсибилизиращия ефект на TOOKAD и предоставете копие на листовката на TOOKAD на пациента преди VTP процедура.
- Обяснете кои нежелани реакции може да очаква пациентът и вероятността той да ги получи.
- Обяснете процедурата, както и съответните резултати за ефикасност и безопасност на TOOKAD с простите графики, включени в Ръководството с информация за пациента.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се проучи допълнително дългосрочната ефикасност на TOOKAD и неговото въздействие върху прогресията на заболяването, включително потенциалното въздействие върху ефикасността на последваща радикална терапия при пациенти с нискорисков рак на простатата (с изключение на много нискорисков), както и допълнително да се характеризира дългосрочната безопасност на TOOKAD, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от дългосрочно, обсервационно, кохортно проучване при пациенти с едностранен, нискорисков локализиран рак на простатата, лекувани с TOOKAD VTP (CLIN1501 PCM401).	Представяне на крайните резултатите от проучването: 30/06/2028

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТООКАД 183 mg прах за инжекционен разтвор  
паделипорфин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 183 mg паделипорфин (като дикалиева сол).  
Един ml от реконституирания разтвор съдържа 9,15 mg паделипорфин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощно вещество: манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1228/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТООКАД 183 mg прах за инжекционен разтвор  
паделипорфин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 183 mg паделипорфин (като дикалиева сол).  
Един ml от приготвения разтвор съдържа 9,15 mg паделипорфин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощно вещество: Манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1228/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТООКАД 366 mg прах за инжекционен разтвор  
паделипорфин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 366 mg паделипорфин (като ди-калиева сол).  
Един ml от приготвения разтвор съдържа 9,15 mg паделипорфин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощно вещество: Манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1228/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТООКАД 366 mg прах за инжекционен разтвор  
паделипорфин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 366 mg паделипорфин (като ди-калиева сол).  
Един ml от приготвения разтвор съдържа 9,15 mg паделипорфин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощно вещество: Манитол

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1228/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

**TOOKAD 183 mg прах за инжекционен разтвор**  
**TOOKAD 366 mg прах за инжекционен разтвор**  
паделипорфин (padeliporfin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани лекарствени реакции. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява TOOKAD и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TOOKAD
3. Как да използвате TOOKAD
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TOOKAD
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява TOOKAD и за какво се използва

TOOKAD е лекарство, което съдържа паделипорфин (като калиева сол). Той се използва за лечение на възрастни мъже, които имат нискорисков рак на простатата, който засяга само един дял, като се използва техника, наречена „съдовотаргетна фотодинамична терапия“. Лечението се извършва под обща анестезия (лекарства, които Ви упоаяват с цел предотвратяване на болка и дискомфорт).

Използват се кухи игли за въвеждане на оптични влакна на правилното място в простатата. След като бъде приложен, TOOKAD трябва да се активира чрез лазерна светлина, проведена по протежение на влакното, което я насочва към рака. Активираното лекарство след това причинява смъртта на раковите клетки.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате TOOKAD

##### TOOKAD не трябва да се използва, ако

- сте алергични към паделипорфин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- сте преминали процедура за лечение на доброкачествено уголемяване на простатата, включително трансуретрална резекция на простатата (ТУРП).
- преминавате или сте преминали предшестващо лечение за рак на простатата.
- сте диагностицирани за проблем с черния дроб, наречен холестаза.
- имате обостряне на възпалително заболяване на правото черво.
- не може да бъдете подложени на обща анестезия или инвазивни процедури.

##### Предупреждения и предпазни мерки

TOOKAD трябва да се използва само от персонал, обучен да извършва процедурата съдовотаргетна фотодинамична терапия.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- чувствате дразнене на кожата или проблеми със зрението, или дразнене на очите след VTP процедурата,
- изпитвате затруднения при получаване или поддържане на ерекция,
- чувствате някаква необичайна болка след VTP процедурата,
- имате анамнеза за стесняване на уретрата или проблеми, свързани с потока на урината,
- усещате неволно изпускане на урина след VTP процедурата,
- имали сте активно възпалително заболяване на червата или друго заболяване, което може да повиши риска от образуване на неестествена връзка между ректума и уретрата (ректоуретрална фистула),
- имате нарушено кръвосъсирване,
- имате намалена бъбречна функция или спазвате диета с ограничен прием на калий.

Към днешна дата информацията за времето след две години от VTP процедурата е ограничена и затова понастоящем липсват данни, от които да стане ясно дали ползата от TOOKAD-VTP е дълготрайна.

Ако се нуждаете от по-нататъшно лечение, към момента информацията за това дали TOOKAD-VTP повлиява резултатите за ефикасност и безопасност на други лечения (като хирургична операция за отстраняване на простатата или лъчетерапия) е ограничена.

#### Фоточувствителност

Силната светлина може да предизвика кожни реакции и дискомфорт на очите, докато TOOKAD се намира в кръвообращението.

В продължение на 48 часа след процедурата трябва да избягвате излагане на пряка слънчева светлина (включително през прозорци) и всички източници на ярка светлина, както на закрито, така и на открито. Това включва шезлонги, ярки компютърни монитори (вижте предпазните мерки по-долу) и лампи за прегледи, които са част от медицинско оборудване.

Слънцезащитните кремове не Ви предпазват от вида светлина (близо до инфрачервения спектър), която може да доведе до проблеми след процедурата.

Ако чувствате дискомфорт на кожата или очите, докато сте в болницата, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, да се намали нивото на осветление и да се положат допълнителни грижи, така че да бъдете предпазени от изкуствена и естествена светлина.

#### *Първите 12 часа след VTP процедура*

След процедурата трябва да носите защитни очила и да сте под медицинско наблюдение в продължение на поне 6 часа в слабо осветено помещение.

Вашият медицински екип ще реши дали може да напуснете болницата вечерта след Вашето лечение. Може да се наложи да останете за една нощ, ако не сте се възстановили напълно от общата анестезия и в зависимост от състоянието Ви.

Трябва да останете в среда с намалено осветление, без да излагате кожата и очите си на дневна светлина. Използвайте само крушки с максимална мощност до 60 вата (за крушка с нажежаема жичка) или 6 вата (за светодиодни светлини) или 12 вата (за флуоресцентно осветление с ниска консумация на енергия). Можете да гледате телевизия на разстояние 2 метра, а 6 часа след процедурата, може да използвате електронни устройства като смартфони, таблети и компютри. В случай, че се налага да излезете през деня, трябва да носите защитно облекло и предпазни очила с висока защита, за да предпазите кожата и очите си.

#### *12-48 часа след VTP процедурата*

Можете да излизате на открито през деня, но само на сенчести места или когато е облачно.

Трябва да носите тъмни дрехи и да се погрижите да предпазите ръцете и лицето си от слънцето.

48 часа след процедурата, можете да възобновите нормалната си дейност и да се излагате на пряка слънчева светлина.

Пациенти с чувствителни към светлина заболявания като порфирия, анамнеза за чувствителност към слънчева светлина или анамнеза за фоточувствителен дерматит не са приемали TOOKAD в клинични проучвания. Въпреки това кратката продължителност на действие на TOOKAD означава, че рискът от повишена фототоксичност се очаква да бъде нисък, при условие че предпазните мерки срещу излагане на светлина се спазват стриктно.

Може да има допълнителен риск от фоточувствителност на очите при пациенти, които са приемали вътреочна анти-VEGF (лекарства, използвани за предотвратяване растежа на нови кръвоносни съдове) терапия. Ако сте приемали предшестваща терапия с VEGF, трябва да предприемете специални грижи, за да предпазите очите си от светлина в продължение на 48 часа след инжектирането на TOOKAD. Съпътстващата употреба на системни VEGF инхибитори не се препоръчва с TOOKAD.

Вижте също в „Други лекарства и TOOKAD” за фотосенсибилизиращи лекарства.

#### Затруднения при получаване или поддържане на ерекция

Известни затруднения при получаване или поддържане на ерекция са възможни скоро след процедурата и могат да продължат повече от 6 месеца.

#### Риск от увреждане в областта близо до простатната жлеза

Тъй като влакната, които провеждат светлината, трябва да се поставят по такъв начин, че да се въздейства върху целия дял на простатната жлеза, е възможно да настъпят увреждания извън простатата. Обикновено това е само мастната тъкан около простатата и не е от значение, но има вероятност близки органи като пикочен мехур и ректум да бъдат засегнати. Това обикновено може да се избягва чрез внимателно планиране, но ако възникне, е налице риск от образуване на неестествена връзка между ректума и пикочния мехур, или кожата. Това се случва много рядко.

#### Проблем, свързан с уретрата

Ако имате анамнеза за стесняване на уретрата или проблеми с потока на урината, лечението може да повиши риска от поява на слаб поток и задържане на урина.

#### Задържане на урина

Наблюдавана е краткотрайна задръжка на урина, която може да се дължи на инфекция на пикочните пътища или на позивите за уриниране, предизвикани от дразненето на уретрата при процедурата. Състоянието се подобрява самостоятелно или след лечение на инфекцията.

#### Активно възпалително заболяване на червата

Ако сте имали активно възпалително заболяване на червата или друго заболяване, което може да увеличи риска от образуване на необичайна връзка между правото черво и уретрата (ректоуретрална фистула), лечението трябва да се прилага само след внимателна оценка.

#### Нарушено съсирване

Пациентите с нарушено съсирване могат да кървят прекомерно от поставянето на иглите, необходими за позициониране на влакната, провеждащи лазерната светлина. Това може също да предизвика образуване на синини, кръв в урината и/или болка на определено място. Не се очаква нарушеното съсирване да повлияе на ефекта от лечението; препоръчва се обаче лекарствата, които повлияват съсирването, да бъдат спрени преди и през периода непосредствено след VTR процедурата.

Вижте също в „Други лекарства и TOOKAD” за ефектите на антикоагулантите и антитромбоцитните лекарства.

#### Пациенти на диета с контролирано съдържание на калий

Това лекарство съдържа калий. Обикновено дозата TOOKAD съдържа по-малко от 1 mmol (39 mg) калий, т.е. практически „не съдържа калий”. Въпреки това, пациентите с тегло над 115 kg ще получат повече от 1 mmol калий. Това трябва да се има предвид при пациенти с

намалена бъбречна функция или при пациенти на диета с контролиран прием на калий, при които повишаването на серумния калий ще се счита за вредно.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и TOOKAD**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта. Някои лекарства (по-специално лекарства, които са фотосенсибилизиращи или които влияят върху кръвосъсирването) могат да взаимодействат с TOOKAD и трябва да бъдат спрени преди да се използва TOOKAD. Може да се наложи да не приемате определени лекарства няколко дни след VTR процедурата. Вашият лекар ще Ви посъветва също какви лекарства могат да се заместят, когато е уместно, и кога тези лекарства могат да се започнат отново след VTR процедурата.

Следните видове лекарства може да са тези, които Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете временно:

#### Лекарства с потенциално фотосенсибилизиращ ефект

- Някои антибиотици, използвани за лечение на инфекция (тетрациклини, сулфонамиди, хинолони).
- Някои лекарства, използвани за лечение на психични заболявания (фенотиазини).
- Някои лекарства, използвани при диабет тип II (хипогликемични сулфонамиди).
- Някои лекарства, използвани за хипертония, оток, сърдечна недостатъчност или бъбречна недостатъчност (тиазидни диуретици).
- Лекарство, което се използва за лечение на гъбични инфекции (гризеофулвин).
- Лекарство, което се използва за лечение на сърдечна аритмия (амиодарон).

Тези лекарства трябва да се спрат най-малко 10 дни преди процедурата с TOOKAD и поне 3 дни след процедурата, или да се заменят с други лекарства без фотосенсибилизиращи свойства. Ако не е възможно да спрете дадено фотосенсибилизиращо лекарство (като амиодарон), може да възникне повишена чувствителност, може да се наложи да се предпазвате от излагане на директна светлина за по-дълъг период от време.

#### Антикоагуланти (лекарства, които предотвратяват кръвосъсирването)

Приемът на тези лекарства (напр. аценокумарол, варфарин) трябва да се спре най-малко 10 дни преди VTR процедурата с TOOKAD.

#### Антитромбоцитни средства (лекарства, които намаляват агрегацията на тромбоцитите (слепването) в кръвта и намаляват кръвосъсирването)

Приемът на тези лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина) трябва да се спре най-малко 10 дни преди VTR процедурата с TOOKAD и да се поднови най-малко 3 дни след процедурата.

#### Други лекарства, които могат да взаимодействат с TOOKAD

Употребата на лекарства като репаглинид, аторвастатин, питевастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, бозентан, глибурид трябва да се избягва в деня на прилагане на TOOKAD и най-малко 24 часа след приложението.

### **Контрацепция**

Вие или Вашият партньор, или и двамата, трябва да използвате ефективна форма на контрол върху зачеването, за да предотвратите бременност на партньора си в продължение на 90 дни след процедурата на VTR. Консултирайте се с Вашия лекар относно методите за контрол на зачеването, които да използвате и колко дълго да ги използвате. Ако партньорката Ви забременее в рамките на три месеца от лечението, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.

### **Бременност и кърмене**

TOOKAD не е показан за лечение на жени.

Шофиране и работа с машини

TOOKAD не повлиява способността за шофиране или работа с машини. Тъй като процедурата включва обща анестезия, не трябва да извършвате сложни задачи като шофиране или работа с машини до 24 часа след прилагане на обща анестезия.

### 3. Как да използвате TOOKAD

TOOKAD е предназначен само за болнична употреба. Той трябва да се използва само от персонал, обучен да извършва VTR процедура.

#### Доза

Препоръчителната доза TOOKAD е една единична доза 3,66 mg на килограм телесно тегло, инжектирана венозно. Инжекцията продължава 10 минути.

За инструкции за медицинските специалисти относно разтварянето на TOOKAD преди инжектиране, вижте „Реконституиране на TOOKAD прах за инжекционен разтвор”.

Ще бъде лекуван само делът, в който има рак. Не се препоръчват допълнителни VTR процедури за простатата.

#### VTR процедура

В деня преди и в началото на VTR процедурата се извършва подготовка на ректума, за да бъде изпразнен от съдържимото. Вашият лекар може да предпише антибиотици за предотвратяване на инфекции и алфа-блокери (лекарства, приемани за предотвратяване на затруднения в уринирането). Ще Ви бъде приложена обща анестезия, за да заспите преди VTR процедурата. Влакната за провеждане на лазерната светлина се въвеждат в простатната жлеза, посредством куха игла. TOOKAD се активира веднага след инжектирането, чрез облъчване със светлина през влакната от свързаното лазерно устройство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на лекарството, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Освен това въвеждането на игли в простатната жлеза и поставянето на уринарен катетър при процедурата може да бъде свързано с допълнителни нежелани реакции.

Възможни нежелани реакции могат да възникнат при TOOKAD и VTR процедурата.

Ако получите някоя от нежеланите реакции по-долу, **незабавно уведомете Вашия лекар**:

- Задържане на урина (урината не може да изтече). В рамките на няколко дни след VTR процедурата някои пациенти могат да изпитат затруднения (слаб поток поради уретрално стесняване) или неспособност за уриниране. Това може да наложи въвеждането на катетър в пикочния мехур през пениса, който да остане там за няколко дни или седмици, за да се източва урината.
- След процедурата може да се появят треска, болка и подуване в областта на операцията. Това може да са признаци на инфекция в пикочните пътища, простатата или половата система. В този случай трябва да се свържете с Вашия лекар, тъй като може да Ви е необходимо допълнително изследване на кръвта или урината и лечение с антибиотици. Тези инфекции обикновено се лекуват лесно.

Освен изброените по-горе нежелани реакции, могат да възникнат и други нежелани реакции.

### **Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Проблеми или болка при уриниране (включително болка или дискомфорт при уриниране, болка в пикочния мехур, нужда от спешно или по-често уриниране, или през нощта, неволно изпускане на урина),
- Сексуални проблеми (включително затруднения при получаване или поддържане на ерекция, неуспешна еякулация, загуба на сексуално желание или болка при сношение),
- Кръв в урината (хематурия),
- Наранявания на перинеума, включително синини по кожата, синини близо до мястото, където иглите се поставят в простатата, болка и чувствителност,
- Болка в гениталиите и дискомфорт (възпаление на тестисите или епидидимите, болка, предизвикана от възпаление или фиброза на простатата).

### **Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Аноректален дискомфорт (дискомфорт около ануса и вътре в ануса), хемороиди, прокталгия (болка в аналната област),
- Проблеми с червата (включително диария или случайно отделяне на изпражнения),
- Обща и мускулно-скелетна болка (мускулни/костни болки, болка в края на крайниците, болки в гърба или кръвене в ставите),
- Хематоспермия (наличие на кръв в еякулата),
- Високо кръвно налягане,
- Увеличение на липидите в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата, повишение на левкоцитите, повишение на креатин фосфокиназата, понижение на калия, повишение на простатно-специфичния антиген (PSA),
- Кожни реакции, еритем (зачервяване), обрив, сухота, сърбеж, депигментация,
- Отклонения в резултатите от кръвните изследвания, свързани с коагулацията,
- Дискомфорт в коремната област,
- Умора (отпадналост).

### **Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Замаяност, припадък,
- Главоболие,
- Сензорни смущения, мравучкане (усещане сякаш насекоми пълзят по или под кожата),
- Дразнене на очите, фотофобия (непоносимост към светлина),
- Задъхване при физическо усилие (прекомерно задъхване по време на или след физическо натоварване),
- Нарушение на настроението,
- Понижено телесно тегло.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани лекарствени реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате TOOKAD**

Няма да се налага да съхранявате това лекарство. Това лекарство се съхранява под отговорността на специалист.

Следната информация е предназначена само за медицинските специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.



Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).  
Съхранявайте в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа TOOKAD

Активното вещество е паделипорфин.

Всеки флакон TOOKAD 183 mg съдържа 183 mg паделипорфин (като калиева сол).

Всеки флакон TOOKAD 366 mg съдържа 366 mg паделипорфин (като калиева сол).

Един ml от приготвения разтвор съдържа 9,15 mg паделипорфин.

- Другата съставка е манитол.

### Как изглежда TOOKAD и какво съдържа опаковката

TOOKAD е тъмен прах за инжекционен разтвор.

Всяка картонена опаковка TOOKAD 183 mg прах за инжекционен разтвор съдържа флакон от тъмно стъкло със синя капачка.

Всяка картонена опаковка TOOKAD 366 mg прах за инжекционен разтвор съдържа флакон от тъмно стъкло с бяла капачка.

### ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Тази листовка е актуализирана последно на <{ММ / ГГГГ}>.

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

### Реконституиране на TOOKAD прах за инжекционен разтвор

Разтворът трябва да се приготвя в затъмнено помещение поради фотосенсибилизиращите свойства на лекарството.

1. Реконституирайте разтвора, като добавите:
  - за TOOKAD 183 mg: **20 ml** 5% разтвор на глюкоза във флакона, съдържащ праха;
  - за TOOKAD 366 mg: **40 ml** 5% разтвор на глюкоза във флакона, съдържащ праха.

2. Завъртете леко флакона в продължение на 2 минути. Окончателната концентрация на разтвора е 9,15 mg/ml.
3. Оставете флакона във вертикално положение в продължение на 3 минути без допълнително разклащане или движение.
4. Прехвърлете съдържанието на флакона в непрозрачна спринцовка.
5. Оставете непрозрачната спринцовка във вертикално положение в продължение на 3 минути, за да е сигурно, че пяната е изчезнала.
6. Поставете 0,22 µm инжекционен филтър на спринцовката.
7. Свържете непрозрачна система към филтъра.

Реконституираният инфузионен разтвор е тъмен.

#### **Осветяване за фотоактивиране на ТООКАД**

ТООКАД се активира локално непосредствено след инжектирането с лазерна светлина при 753 nm, доставяна чрез интерстициални оптични влакна от лазерно устройство при мощност 150 mW/cm влакно, което доставя енергия 200 J/cm в продължение на 22 минути и 15 секунди. Планирането на позиционирането на оптичните влакна трябва да се извърши в началото на процедурата, като се използва софтуерът за насочване на лечението. По време на процедурата оптичните влакна се избират и се позиционират трансперинеално в простатната жлеза посредством ултразвуково насочване, за да се постигне Индекс на плътност на светлината (LDI)  $\geq 1$  в прицелната тъкан.

#### **Условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране с 5% разтвор на глюкоза във флакона, химическата и физичната стабилност на ТООКАД е доказана за 8 часа при 15°C-25°C и при 5°C  $\pm$  3°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.