

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg енфортумаб ведотин (enfortumab vedotin).

Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg енфортумаб ведотин (enfortumab vedotin).

След реконституиране всеки милилитър разтвор съдържа 10 mg енфортумаб ведотин.

Енфортумаб ведотин се състои от изцяло човешко IgG1 капа антитяло, конюгирано с разрушаващото микротубулите вещество монометил ауристатин Е (monomethyl auristatin E, ММАЕ) чрез разцепващ се от протеази малеимидокапроил валин-цитрулин линкер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур (MIBC)

Padcev, в комбинация с пембролизумаб, като неoadювантно лечение и след това продължено след радикална цистектомия като адювантно лечение, е показан за лечение на възрастни пациенти с резектабилен мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур (MIBC), които не са подходящи за химиотерапия, съдържаща цисплатин.

Нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином

Padcev, в комбинация с пембролизумаб, е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином, които отговарят на условията за химиотерапия, съдържаща платина.

Локално авансирал или метастатичен уротелен карцином

Padcev като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, които преди това са получавали химиотерапия, съдържаща платина, и инхибитор на рецептора за програмирана клетъчна смърт 1 или инхибитор на лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Padcev трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови терапии. Осигурете добър венозен достъп преди започване на лечението (вж. точка 4.4).

Дозировка

Таблица 1. Препоръчителна доза енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб*

Показание	Препоръчителна доза енфортумаб ведотин	Продължителност на терапията
Неoadювантно и адювантно при мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур (MIBC)	Енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg (до максимум 125 mg за пациенти ≥ 100 kg) на ден 1 и 8 от 21-дневен цикъл.	<u>Пациенти, неподходящи за лечение с цисплатин</u> Неoadювантно: 3 цикъла или до прогресия на заболяването, която изключва радикална цистектомия с цел излекуване или неприемлива токсичност. Адювантно: 6 цикъла или до рецидив на заболяването, или неприемлива токсичност.
Нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином	Енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg (до максимум 125 mg за пациенти ≥ 100 kg) на ден 1 и 8 от 21-дневен цикъл.	До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

* Пембролизумаб трябва да се прилага на пациентите след енфортумаб ведотин, когато се прилагат в един и същи ден. Направете справка с кратката характеристика на продукта (КХП) пембролизумаб за допълнителна информация относно дозирането на пембролизумаб.

Таблица 2. Препоръчителна доза енфортумаб ведотин като монотерапия

Показание	Препоръчителна доза енфортумаб ведотин	Продължителност на терапията
Локално авансирал или метастатичен уротелен карцином	Енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg (до максимум 125 mg за пациенти ≥ 100 kg) на ден 1, 8 и 15 от 28-дневен цикъл.	До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Таблица 3. Препоръчително намаляване на дозата на енфортумаб ведотин при нежелани реакции

Схема на намаляване на дозата	Дозово ниво
Начална доза	1,25 mg/kg до 125 mg
Първо намаляване на дозата	1,0 mg/kg до 100 mg
Второ намаляване на дозата	0,75 mg/kg до 75 mg
Трето намаляване на дозата	0,5 mg/kg до 50 mg

Таблица 4. Прекъсване на приложението, намаляване на дозата и прекратяване на приложението на енфортумаб ведотин

Нежелана реакция	Тежест*	Промяна на дозата*
Кожни реакции	Съмнения за синдром на Stevens Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) или булезни лезии	Незабавно преустановете приложението и насочете към специализирано лечение.
	Потвърден SJS или TEN; степен 4 или рецидив на степен 3	Прекратете окончателно лечението.
	Влошаване на Степен 2 Степен 2 с повишена температура Степен 3	• Преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1. • Трябва да се обмисли насочване към специализирано лечение. • Възобновете лечението със същата доза или обмислете намаляване на дозата с едно дозово ниво (вж. Таблица 3).
Хипергликемия	Глюкоза в кръвта $>13,9 \text{ mmol/l}$ ($>250 \text{ mg/dl}$)	• Преустановете лечението, докато повишеното ниво на глюкоза в кръвта не се подобри до $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$). • Възобновете лечението със същата доза.
Пневмонит/ интерстициална белодробна болест (ИББ)	Степен 2	• Преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1, след което възобновете лечението със същата доза или обмислете намаляване на дозата с едно дозово ниво (вж. Таблица 3).
	Степен ≥ 3	Прекратете окончателно лечението.
Периферна невропатия	Степен 2	• Преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1. • При първа поява възобновете лечението със същата доза. • При рецидив преустановете лечението, докато не бъде достигната степен ≤ 1, след което възобновете лечението при намаление с едно дозово ниво (вж. Таблица 3).
	Степен ≥ 3	Прекратете окончателно лечението.

*Токсичността е класифицирана по Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния институт по ракови заболявания, версия 5.0 (National Cancer Institute Common

Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0)), където степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, а степен 4 е животозастрашаваща.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти на възраст ≥ 65 години не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен [креатининов клирънс (CrCL) >60 – 90 ml/min], умерена степен (CrCL 30 – 60 ml/min) или тежка степен (CrCL 15 – <30 ml/min) на бъбречно увреждане. Енфортумаб ведотин не е оценяван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (CrCl <15 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане [общ билирубин от 1 до $1,5 \times$ горна граница на нормата (ULN) и всяка стойност на AST или общ билирубин $\leq$ ULN и AST $>$ ULN]. Енфортумаб ведотин е оценяван само при ограничен брой пациенти с умерено тежка и тежка степен на чернодробно увреждане. Очаква се при чернодробно увреждане да се увеличи системната експозиция на ММАЕ (цитотоксичното лекарство), поради това пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за възможни нежелани събития. Поради недостатъчното количество данни при пациенти с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане не може да се даде конкретна препоръка за дозиране (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на енфортумаб ведотин в педиатричната популация за показанието локално авансирал или метастатичен уротелен карцином и MIBC.

Начин на приложение

Padcev е за интравенозно приложение. Препоръчителната доза трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Енфортумаб ведотин не трябва да се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Кожни реакции

Кожните реакции имат връзка с енфортумаб ведотин като резултат от свързването му с Nectin-4, експресиран в кожата. Повишена температура или грипopodobни симптоми могат да са първите признаци на тежка кожна реакция и ако това настъпи, пациентите трябва да бъдат наблюдавани.

Съобщава се за леки до умерени кожни реакции, предимно макулопапулозен обрив при лечение с енфортумаб ведотин. Честотата на кожните реакции е по-висока, когато енфортумаб ведотин е прилаган в комбинация с пембролизумаб в сравнение с енфортумаб ведотин като монотерапия (вж. точка 4.8). Настъпили са също тежки кожни нежелани реакции, включително SJS и TEN, с летален изход при пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин, предимно по време на първия цикъл на лечение.

Пациентите трябва да се наблюдават от първия цикъл и през целия период на лечение за кожни реакции. Може да се обмисли подходящо лечение, като например локални кортикостероиди и антихистамини, за леки до умерени кожни реакции. При съмнения за SJS или TEN, или в случай на поява на булезни лезии, незабавно преустановете лечението и насочете към специализирано лечение; хистологичното потвърждение, включително обмисляне на многократни биопсии, е от решаващо значение за ранното разпознаване, тъй като диагнозата и лечението могат да подобрят прогнозата. Прекратете окончателно Padcev при потвърдени случаи на SJS или TEN, степен 4 или рецидивирани степен 3 кожни реакции. При влошаване на степен 2, степен 2 с повишена температура или степен 3 кожни реакции, лечението трябва да се преустанови до отзвучаване до степен ≤ 1 и трябва да се обмисли насочване към специализирано лечение. Лечението трябва да се възобнови при същото дозово ниво или да се обмисли намаляване на дозата с едно дозово ниво (вж. точка 4.2).

Пневмонит/ИББ

Тежък, животозастрашаващ или летален пневмонит/ИББ е наблюдаван при пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин. Честотата на пневмонит/ИББ, включително тежки случаи, е по-висока, когато енфортумаб ведотин е прилаган в комбинация с пембролизумаб в сравнение с енфортумаб ведотин като монотерапия (вж. точка 4.8).

Наблюдавайте пациентите за признаци и симптоми, показателни за пневмонит/ИББ, като хипоксия, кашлица, диспнея или интерстициални инфилтрати при рентгенографски изследвания. При случаи от степен ≥ 2 , трябва да се приложат кортикостероиди (напр., начална доза от 1-2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата).

Преустановете лечението с Padcev при пневмонит/ИББ степен 2 и обмислете намаляване на дозата. Прекратете окончателно Padcev при пневмонит/ИББ степен ≥ 3 (вж. точка 4.2).

Хипергликемия

Хипергликемия и диабетна кетоацидоза (DKA), включително летални събития, са настъпили при пациенти със или без вече съществуващ захарен диабет, лекувани с енфортумаб ведотин (вж. точка 4.8).

Хипергликемия е настъпила по-често при пациенти с вече съществуваща хипергликемия или висок индекс на телесната маса ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Пациенти с $\text{HbA1c} \geq 8\%$ на изходно ниво са изключени от клиничните проучвания. Нивата на глюкоза в кръвта трябва да се наблюдават преди прилагане и периодически по време на курса на лечение, както е клинично показано, при пациенти със или в риск от захарен диабет или хипергликемия. Ако нивото на глюкоза в кръвта е повишено $>13,9 \text{ mmol/l}$ ($>250 \text{ mg/dl}$), Padcev трябва да се преустанови, докато нивото на глюкоза в кръвта не стане $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$), и да се приложи подходящо лечение (вж. точка 4.2).

Сериозни инфекции и опортюнистични инфекции

Сериозни инфекции, като сепсис или пневмония (включително с летален изход), и опортюнистични инфекции, като например гъбични инфекции, са съобщавани при пациенти, лекувани с Padcev. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението за поява на възможни сериозни и опортюнистични инфекции.

Периферна невропатия

При енфортумаб ведотин има случаи на поява на периферна невропатия, предимно периферна сензорна невропатия, включително реакции степен ≥ 3 (вж. точка 4.8). Пациенти с вече съществуваща периферна невропатия степен ≥ 2 са изключени от клиничните проучвания. Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на новопоявила се или влошаваща се периферна невропатия, тъй като може да изискват отлагане, намаляване на дозата или прекратяване на енфортумаб ведотин (вж. Таблица 3). Padcev трябва да се прекрати окончателно при периферна невропатия степен ≥ 3 (вж. точка 4.2).

Нарушения на очите

Има случаи на поява на нарушения на очите, предимно сухо око, при пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за нарушения на очите. Обмислете профилактика на сухотата в очите с изкуствени слъзи и насочване за офталмологична оценка, ако очните симптоми не отшумят или се влошат.

Екстравазация на мястото на инфузия

Наблюдават се увреждания на кожата и меките тъкани след приложение на енфортумаб ведотин при настъпване на екстравазация (вж. точка 4.8). Осигурете добър венозен достъп преди започване на Padcev и наблюдавайте за възможна екстравазация на мястото на инфузия по време на приложението. Ако настъпи екстравазация, спрете инфузията и наблюдавайте за нежелани реакции.

Ембриофетална токсичност и контрацепция

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса (вж. точки 4.6 и 5.3). Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани да си направят тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението с енфортумаб ведотин, да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след неговото спиране. Подложените на лечение с енфортумаб ведотин мъже се съветват да не създават дете по време на лечението и поне 4 месеца след последната доза Padcev.

Информационен пакет за пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с Padcev, включително комбинираната терапия с пембролизумаб. Пациентът трябва да получи листовка и карта на пациента с всяко лекарско предписание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с енфортумаб ведотин. При съпътстващо приложение на енфортумаб ведотин с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A4 (субстрати), няма клинично значим риск за индуциране на фармакокинетични взаимодействия (вж. точка 5.2).

Ефекти на други лекарствени продукти върху енфортумаб ведотин

Инхибитори, субстрати или индуктори на CYP3A4

Въз основа на физиологично базирано фармакокинетично (ФБФК) моделиране се прогнозира, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин с кетоконазол (комбиниран Р-gr и силен CYP3A инхибитор) ще увеличи експозицията на неконюгирания ММАЕ (C_{max} и AUC) в незначителна степен, без промяна в експозицията на ADC. Препоръчва се повишено внимание в случай на съпътстващо лечение с инхибитори на CYP3A4. Пациентите, които получават съпътстващо лечение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност.

Не се прогнозира неконюгираният ММАЕ да промени AUC на съпътстващи лекарства, които са субстрати на CYP3A4 (напр. мидазолам).

Силните индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) могат в умерена степен да намалят експозицията на неконюгирания ММАЕ (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Препоръчва се извършване на тест за бременност при жени с репродуктивен потенциал в рамките на 7 дни преди започване на лечението. Жените с репродуктивен потенциал трябва да

бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след неговото спиране. Подложените на лечение с енфортумаб ведотин мъже се съветват да не създават дете по време на лечението и поне 4 месеца след последната доза Padcev.

Бременност

Въз основа на находки при проучвания при животни Padcev може да причини вреда на фетуса, когато се прилага при бременни жени. Проучвания за ембриофеталното развитие при женски плъхове показват, че интравенозното приложение на енфортумаб ведотин води до намален брой жизнеспособни фетуси, намален размер на потомството и увеличен брой ранни резорбции (вж. точка 5.3). Padcev не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали енфортумаб ведотин се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Padcev и в продължение на поне 6 месеца след последната доза.

Фертилитет

Многократно прилагане на енфортумаб ведотин при плъхове предизвиква тестикуларна токсичност и може да промени мъжкия фертилитет. Известно е, че ММАЕ има анеугенни свойства (вж. точка 5.3). Ето защо се препоръчва на мъже, които се лекуват с този лекарствен продукт, да дадат сперма за замразяване и съхранение преди лечението. Няма данни за ефекта на Padcev върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Padcev не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб

Когато енфортумаб ведотин се прилага в комбинация с пембролизумаб, направете справка с КХП на пембролизумаб преди започване на лечението.

Мускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур

Безопасността на енфортумаб ведотин е оценена в комбинация с пембролизумаб при 167 пациенти, които са получили поне една доза енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg в комбинация с пембролизумаб в проучване фаза 3 (EV-303) (вж. таблица 5). Пациентите са с медиана на продължителност на експозицията на комбинацията от енфортумаб ведотин и пембролизумаб 6,3 месеца (диапазон: 0,03 до 19,7 месеца). Медианата на продължителност на експозицията на енфортумаб ведотин самостоятелно е 5,5 месеца (диапазон: 0,03 до 14,1 месеца).

Най-честите нежелани реакции при енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб са: пруритус (47,3%), алопеция (34,7%), диария (34,1%), умора (32,3%), анемия (30,5%), намален

апетит (28,1%), дисгеузия (28,1%), гадене (25,7%), обрив (25,1%), повишени нива на аспартат аминотрансфераза (24%), загуба на тегло (19,8%), повишени нива на аланин аминотрансфераза (19,2%), макулопапулозен обрив (16,2%), суха кожа (15%), хипотиреоидизъм (14,4%), периферна сензорна невропатия (13,8%), хипергликемия (12,6%) и периферна невропатия (10,2%).

Най-честата сериозна нежелана реакция ($\geq 2\%$) е диария (2,4%). Четиридесет и един процента от пациентите са прекратили окончателно енфортумаб ведотин поради нежелани реакции; най-честата нежелана реакция ($\geq 2\%$), довела до прекратяване, е периферна сензорна невропатия (2,4%).

Нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението на енфортумаб ведотин, са настъпили при 44% от пациентите. Най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), водещи до прекъсване на приложението, са диария (4,2%), обрив (4,2%), неутропения (3,6%), умора (3%), хипергликемия (3%) и пруритус (2,4%).

Нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата енфортумаб ведотин, са настъпили при 17% от пациентите. Най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), водещи до намаляване на дозата, са обрив (2,4%) и загуба на тегло (2,4%).

Нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином

Безопасността на енфортумаб ведотин е оценена в комбинация с пембролизумаб при 564 пациенти, които са получили поне една доза енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg в комбинация с пембролизумаб в едно проучване фаза 2 (EV-103) и едно проучване фаза 3 (EV-302) (вж. таблица 5). Пациентите са с медиана на продължителност на експозиция на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб от 9,4 месеца (диапазон: 0,3 до 34,4 месеца).

Най-честите нежелани реакции при енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб са периферна сензорна невропатия (53,4%), пруритус (41,1%), умора (40,4%), диария (39,2%), алоpecia (38,5%), макулопапулозен обрив (36%), понижено тегло (36%), понижен апетит (33,9%), гадене (28,4%), анемия (25,7%), дисгеузия (24,3%), суха кожа (18,1%), повишена аланин аминотрансфераза (16,8%), хипергликемия (16,7%), повишена аспартат аминотрансфераза (15,4%), сухо око (14,4%), повръщане (13,3%), макулозен обрив (11,3%), хипотиреоидизъм (10,5%) и неутропения (10,1%).

Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) са диария (3%) и пневмонит (2,3%). Тридесет и шест процента от пациентите са преустановили окончателно приложението на енфортумаб ведотин поради нежелани реакции; най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), довели до преустановяване на приложението, са периферна сензорна невропатия (12,2%) и макулопапулозен обрив (2%).

Нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението на енфортумаб ведотин, настъпват при 72% от пациентите. Най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), водещи до прекъсване на приложението, са периферна сензорна невропатия (17%), макулопапулозен обрив (6,9%), диария (4,8%), умора (3,7%), пневмонит (3,7%), хипергликемия (3,4%), неутропения (3,2%), повишена аланин аминотрансфераза (3%), пруритус (2,3%) и анемия (2%).

Нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата на енфортумаб ведотин, настъпват при 42,4% от пациентите. Най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), водещи до намаляване на дозата, са периферна сензорна невропатия (9,9%), макулопапулозен обрив (6,4%), умора (3,2%), диария (2,3%) и неутропения (2,1%).

Енфортумаб ведотин като монотерапия

Безопасността на енфортумаб ведотин е оценена като монотерапия при 793 пациенти, които са получили поне една доза енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg в две проучвания фаза 1 (EV-101 и EV-102), три проучвания фаза 2 (EV-103, EV-201 и EV-203) и едно проучване фаза 3 (EV-301) (вж. таблица 5). Пациентите са с медиана на продължителност на експозиция на енфортумаб ведотин от 4,7 месеца (диапазон: 0,3 до 55,7 месеца).

Най-честите нежелани реакции с енфортумаб ведотин са алоpecia (47,7%), понижен апетит (47,2%), умора (46,8%), диария (39,1%), периферна сензорна невропатия (38,5%), гадене (37,8%), пруритус (33,4%), дисгеузия (30,4%), анемия (29,1%), понижено тегло (25,2%), макулопапулозен обрив (23,6%), суха кожа (21,8%), повръщане (18,7%), повишено ниво на аспартат аминотрансфераза (17%), хипергликемия, (14,9%), сухо око (12,7%), повишено ниво на аланин аминотрансфераза (12,7%) и обрив (11,6%).

Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) са диария (2,1%) и хипергликемия (2,1%). Двадесет и един процента от пациентите са прекратили окончателно енфортумаб ведотин поради нежелани реакции; най-честата нежелана реакция ($\geq 2\%$), водеща до прекратяване на приложението е периферна сензорна невропатия (4,8%). Нежелани реакции, които водят до прекъсване на приложението се появяват при 62% от пациентите; най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), водещи до прекъсване на приложението са периферна сензорна невропатия (14,8%), умора (7,4%), макулопапулозен обрив (4%), повишена стойност на аспартат аминотрансфераза (3,4%), повишена стойност на аланин аминотрансфераза (3,2%), анемия (3,2%), хипергликемия (3,2%), намален брой неутрофили (3%), диария (2,8%), обрив (2,4%) и периферна моторна невропатия (2,1%). При тридесет и осем процента от пациентите се налага намаляване на дозата поради нежелана реакция; най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), които водят до намаляване на дозата са периферна сензорна невропатия (10,3%), умора (5,3%), макулопапулозен обрив (4,2%) и понижен апетит (2,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В тази точка са изброени нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания на енфортумаб ведотин като монотерапия или в комбинация с пембролизумаб, или съобщавани от постмаркетингова употреба на енфортумаб ведотин, подредени по категория по честота. Категориите по честота са дефинирани, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са подредени по намаляваща сериозност.

Таблица 5. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин

Честота	Монотерапия	В комбинация с пембролизумаб
Инфекции и инфестации		
Много чести	Инфекция на пикочните пътища	Инфекция на пикочните пътища
Чести	Сепсис, пневмония	Сепсис, пневмония
С неизвестна честота ¹	Гъбична инфекция	Гъбична инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести	Анемия	Анемия
Чести	Тромбоцитопения, левкопения	Тромбоцитопения, левкопения
С неизвестна честота ¹	Неутропения, фебрилна неутропения, намален брой неутрофили	Неутропения, фебрилна неутропения, намален брой неутрофили
Нарушения на ендокринната система		
Много чести		Хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	Хипергликемия, понижен апетит	Хипергликемия, понижен апетит
С неизвестна честота ¹	Диабетна кетоацидоза	Диабетна кетоацидоза
Нарушения на нервната система		
Много чести	Периферна сензорна невропатия, дисгеузия	Периферна сензорна невропатия, дисгеузия
Чести	Периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, парестезия, хипоестезия, нарушение на походката, мускулна слабост	Периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, парестезия, хипоестезия, нарушение на походката, мускулна слабост, невротоксичност
Нечести	Демиелинизираща полиневропатия, полиневропатия, невротоксичност, моторна дисфункция, дизестезия, мускулна атрофия, невралгия, парализа на перонеалния нерв, загуба на сетивност, усещане за парене по кожата, усещане за парене	Дизестезия, полиневропатия, миастения гравис, невралгия, парализа на перонеалния нерв, усещане за парене по кожата
Нарушения на очите		
Много чести	Сухо око	Сухо око
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		

Честота	Монотерапия	В комбинация с пембролизумаб
Чести	Пневмонит/ИББ ²	Пневмонит/ИББ ²
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Диария, повръщане, гадене	Диария, повръщане, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Алоpecia, пруритус, обрив, макулопапулозен обрив, суха кожа	Алоpecia, пруритус, макулопапулозен обрив, суха кожа
Чести	Лекарствен обрив, ексфолиация на кожата, конюнктивит, булозен дерматит, мехури, стоматит, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, екзема, еритема, еритематозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, везикулозен обрив	Обрив, ексфолиация на кожата, конюнктивит, булозен дерматит, мехури, стоматит, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, екзема, еритема, еритематозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, везикуларен обрив, дерматит
Нечести	Генерализиран ексфолиативен дерматит, мултиформена еритема, ексфолиативен обрив, пемфигOID, макуловезикулозен обрив, дерматит, алергичен дерматит, контактен дерматит, интертриго, дразнене на кожата, застойен дерматит, хеморагични мехури	Лекарствен обрив, генерализиран ексфолиативен дерматит, мултиформен еритем, ексфолиативен обрив, пемфигOID, алергичен дерматит, контактен дерматит, интертриго, дразнене на кожата, застойен дерматит
С неизвестна честота ¹	Токсична епидермална некролиза, хиперпигментация на кожата, промяна в цвета на кожата, нарушение на пигментацията, синдром на Stevens-Johnson, епидермална некроза, симетрична интертригиозна и флексурална екзантема, свързана с лекарството	Токсична епидермална некролиза, хиперпигментация на кожата, промяна в цвета на кожата, нарушение на пигментацията, синдром на Stevens-Johnson, епидермална некроза, симетрична интертригиозна и флексурална екзантема, свързана с лекарството
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Нечести		Миозит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Умора	Умора
Чести	Екстравазация на мястото на инфузия	Екстравазация на мястото на инфузия
Изследвания		
Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, понижено тегло	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, понижено тегло
Чести		Повишена липаза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Чести	Реакция, свързана с инфузията	Реакция, свързана с инфузията

¹Въз основа на глобалния постмаркетингов опит.

²Включва: остър респираторен дистрес синдром, автоимунно белодробно заболяване, имуномедирано белодробно заболяване, интерстициално белодробно заболяване, засенчване на белия дроб, организираща пневмония, пневмонит, белодробна фиброза, белодробна токсичност, белодробна саркоидоза и саркоидоза.

Описание на избрани нежелани реакции

Имуногенност

Общо 159 пациенти са изследвани за имуногенност към енфортумаб ведотин след приложение на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб за лечението на MIBC; при 3 пациенти е потвърдено, че са положителни на изходно ниво за антилекарствени антитела (ADA), а от пациентите, които са отрицателни на изходно ниво (n=156), общо 2 (1,3%) са положителни след изходното ниво.

Общо 490 пациенти са изследвани за имуногенност срещу енфортумаб ведотин след приложение на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб за лечението на нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином; при 24 пациенти е потвърдено, че са положителни на изходно ниво за антилекарствени антитела (ADA), а от пациентите, които са отрицателни на изходно ниво (n = 466), общо 14 (3%) са положителни след изходното ниво.

Общо 697 пациенти са изследвани за имуногенност към енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg като монотерапия; при 16 пациенти е потвърдено, че са положителни на изходно ниво за антилекарствени антитела (ADA), а от пациентите, които са отрицателни на изходно ниво (n=681), общо 24 (3,5%) са положителни след изходното ниво.

Честотата на образуването на анти-енфортумаб ведотин антитела, възникващи по време на лечението, е консистентна, когато се оценява след прилагане на енфортумаб ведотин като монотерапия и в комбинация с пембролизумаб.

Поради ограничения брой пациенти с антитела срещу Padcev не могат да се направят заключения за потенциалния ефект на имуногенността върху ефикасността, безопасността или фармакокинетиката.

Кожни реакции

В клинични проучвания на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб кожни реакции настъпват при 89% (648) от 731 пациенти и повечето от тези кожни реакции включват макулопапулозен обрив, макулозен обрив, обрив и папулозен обрив. Тежки (степен 3 или 4) кожни реакции се наблюдават при 19% (135) от пациентите (степен 3: 17%, степен 4: 2%). При един пациент е настъпило летално събитие на токсична епидермална некролиза. Медианата на времето до началото на тежките кожни реакции е 1,6 месеца (диапазон: 0,1 до 17,2 месеца). От пациентите, при които настъпват кожни реакции и има данни относно възстановяването им (n=496), при 76% има пълно възстановяване, при 16% има частично подобрение, а при 8% няма подобрение към момента на последната им оценка. 24 % от пациентите имат остатъчни кожни реакции при последната оценка, при 25% от които има случаи степен ≥ 2 .

В клиничните проучвания на енфортумаб ведотин като монотерапия кожни реакции се наблюдават при 57% (452) от всичките 793 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. Тежки (степен 3 или 4) кожни реакции се наблюдават при 14% (108) от пациентите и по-голямата част от тези реакции включват макулопапулозен обрив, стоматит, еритематозен обрив, обрив или лекарствен обрив. Медианата на времето до началото на тежки кожни реакции е 0,7 месеца (диапазон: от 0,1 до 8,2 месеца). Сериозни кожни реакции се наблюдават при 4,3% (34) от пациентите. От пациентите, при които настъпват кожни реакции и за които

има данни относно възстановяване (n=366), при 61% има пълно възстановяване, при 24% – частично подобрене, а при 15% няма подобрене към момента на последната им оценка. 39% пациенти имат остатъчни кожни реакции при последната оценка, 38% от които имат случаи от степен ≥ 2 .

Пневмонит/ИББ

В клинични проучвания на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб, пневмонит/ИББ е възникнал при 9,4 % (69) от 731 пациенти. Тежък (степен 3 или 4) пневмонит/ИББ е възникнал при 20 пациенти (степен 3: 2,3%, степен 4: 0,4%). Пневмонит/ИББ е довел до прекратяване на лечението с енфортумаб ведотин при 2,1% от пациентите. При трима пациенти е настъпило летално събитие поради пневмонит/ИББ. Медианата на времето до поява на която и да е степен на пневмонит/ИББ е 4,1 месеца (диапазон: 0,3 до 26,2 месеца).

В клинични проучвания на енфортумаб ведотин като монотерапия, пневмонит/ИББ е възникнал при 3,3% (26) от 793 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. По-малко от 1% от пациентите са имали тежък (степен 3 или 4) пневмонит/ИББ (степен 3: 0,5%, степен 4: 0,3%). Пневмонит/ИББ са довели до преустановяване на енфортумаб ведотин съответно при 0,5% от пациентите. Няма смъртни случаи от пневмонит/ИББ. Медианата на времето до поява на която и да е степен пневмонит/ИББ е 2,7 месеца (диапазон от 0,6 до 6,0 месеца) а медианата на продължителност на пневмонит/ИББ е 1,6 месеца (диапазон от 0,1 до 43,0 месеца). От 26 пациенти, които са развили пневмонит/ИББ, при 8 (30,8%) симптомите са отзвучали.

Хипергликемия

В клиничните проучвания на енфортумаб ведотин като монотерапия, хипергликемия (ниво на глюкоза в кръвта $>13,9$ mmol/l) се наблюдава при 17% (133) от всичките 793 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. Сериозни случаи на хипергликемия възникват при 2,5% от пациентите, 7% от пациентите развиват тежка (степен 3 или 4) хипергликемия и при 0,3% от пациентите настъпват летални събития, едно събитие, дължащо се на хипергликемия и едно на диабетна кетоацидоза. Честотата на поява на хипергликемия степен 3-4 се увеличава консистентно при пациенти с по-висок индекс на телесната маса и при пациенти с по-висок хемоглобин A1C (HbA1c) на изходно ниво. Медианата на времето до началото на хипергликемия е 0,5 месеца (диапазон: от 0 до 20,3 месеца). От пациентите, които са преживели хипергликемия и за които има данни относно възстановяването им (n=106), при 66% има пълно възстановяване, при 19% има частично подобрене, а при 15% няма подобрене към момента на последната им оценка. 34% от пациентите имат остатъчна хипергликемия при последната оценка, 64% от които имат случаи от степен ≥ 2 .

Периферна невропатия

В клиничните проучвания на енфортумаб ведотин като монотерапия периферна невропатия се наблюдава при 53% (422) от всичките 793 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. При пет процента от пациентите настъпва тежка (степен 3 или 4) периферна невропатия, включително сензорни и моторни събития. Медианата на времето до началото на периферна невропатия степен ≥ 2 е 5 месеца (диапазон: от 0,1 до 20,2 месеца). От пациентите, които са имали невропатия и за които има данни относно възстановяването им (n=340), при 14% има пълно възстановяване, при 46% – частично подобрене, а при 41% няма подобрене

към момента на последната им оценка. 86% от пациентите имат остатъчна невропатия при последната оценка, 51% от които имат случаи от степен ≥ 2 .

Нарушения на очите

В клиничните проучвания за енфортумаб ведотин като монотерапия при 30% от пациентите настъпват симптоми на сухо око по време на лечението с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. Лечението при 1,5% от пациентите е преустановено, а при 0,1% от пациентите е прекратено окончателно поради сухо око. Тежка (степен 3) сухо око е наблюдавана само при 3 пациенти (0,4%). Медианата на времето до началото на сухо око е 1,7 месеца (диапазон: от 0 до 30,6 месеца).

Специални популации

Старческа възраст

Енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб е изследван при 202 пациенти на възраст <65 години и 529 пациенти на възраст ≥ 65 години. Като цяло, честотата на нежеланите събития е по-висока при пациенти на възраст ≥ 65 години в сравнение с тези на възраст < 65 години, особено по отношение на сериозните нежелани събития (съответно 58,8% и 40,1%) и събития от степен ≥ 3 (съответно 79,8% и 65,3%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на енфортумаб ведотин. В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно за нежелани реакции и да се прилага подходящо поддържащо лечение, като се вземе предвид полуживотът от 3,6 дни (ADC) и 2,6 дни (MMAE).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FX13

Механизъм на действие

Енфортумаб ведотин е конюгат антитяло-лекарство (ADC), насочен към Nectin-4 – адхезионен протеин, който се намира по повърхността на уротелните ракови клетки. Състои се от изцяло човешко IgG1 капа антитяло, конюгирано с разрушаващото микротубулите вещество MMAE чрез разцепващ се от протеази малеимидокапроил валин-цитрулин линкер. Неклинични данни предполагат, че противораковото действие на енфортумаб ведотин се дължи на свързването на ADC с експресиращи Nectin-4 клетки, последвано от интернализация на ADC-Nectin-4 комплекса и освобождаване на MMAE чрез протеолитично разцепване. Освобождаването на

ММАЕ разрушава микротубулната мрежа в клетката, индуцирайки впоследствие арест на клетъчния цикъл и апоптоза, и имуногенна клетъчна смърт. ММАЕ, освободен от таргетните клетки на енфортумаб ведотин, може да премине в близките нискоекспресиращи Nectin-4 клетки, което води до цитотоксична клетъчна смърт. Комбинацията от енфортумаб ведотин с инхибитори на PD-1 води до повишена антигуморна активност в съответствие с комплементарните механизми на индуцирана от ММАЕ клетъчна цитотоксичност и индуциране на имуногенна клетъчна смърт, плюс повишена регулация на имунната функция чрез инхибиране на PD-1.

Сърдечна електрофизиология

При препоръчителната доза от 1,25 mg/kg енфортумаб ведотин не удължава средния QTc интервал до клинично значима степен на база на ЕКГ данните от проучване при пациенти с авансирал уротелен карцином.

Клинична ефикасност и безопасност

Енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб

Неoadювантно и адювантно лечение на пациенти с мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур, неподходящи за лечение с цисплатин.

EV-303 (KEYNOTE-905)

Ефикасността на Радсев в комбинация с пембролизумаб като неoadювантно лечение и последващо продължаване след радикална цистектомия (RC) като адювантно лечение е оценена в проучването EV-303 (KEYNOTE-905), открито, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3, което включва пациенти, получили неoadювантно и адювантно лечение с енфортумаб ведотин и пембролизумаб, сравнено с RC и дисекция на тазови лимфни възли (PLND). Основните критерии за включване са нелекуван преди това cT2 - T4aN0M0 или cT1 - T4aN1M0 мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур (MIBC) при пациенти, които не са подходящи за или са отказали химиотерапия, съдържаща цисплатин, и са подходящи за RC и PLND, независимо от PD-L1 статуса. Пациенти с активно автоимунно заболяване, изискващо системно лечение в рамките на 2 години преди терапията, или със заболяване, налагащо имunosупресия, не са били подходящи за участие.

Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават неoadювантно и адювантно лечение с енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб, неoadювантна и адювантна монотерапия с пембролизумаб или само RC и PLND. Проверката на хипотезите е актуализирана, като се приоритизира сравнението между рамото с енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб и рамото само с RC и PLND по отношение на преживяемост без събитие (EFS); поради това рандомизацията към рамото с монотерапия с пембролизумаб е прекратена преждевременно. Оценката на ефикасността се базира на сравнението между следните терапевтични рамена:

- Енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб (n=170): Неoadювантно приложение на енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg като интравенозна инфузия за 30 минути на ден 1 и 8 и неoadювантно приложение на пембролизумаб 200 mg за 30 минути на ден 1 от всеки 3-седмичен (21-дневен) цикъл за 3 цикъла. След RC и PLND адювантно приложение на

енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg за 30 минути на ден 1 и 8 от всеки 3-седмичен (21-дневен) цикъл за 6 цикъла и адювантно приложение на пембролизумаб 200 mg за 30 минути на ден 1 от всеки 3-седмичен (21-дневен) цикъл за 14 цикъла.

- Само RC и PLND (n=174).

Лечението продължава до завършване на лечението, прогресия на заболяването, която изключва провеждането на RC и PLND, непровеждане или отказ от RC и PLND, рецидив на заболяването в адювантната фаза или настъпване на неприемлива токсичност. Оценката на туморния статус е проведена на изходно ниво, в рамките на 5 седмици преди RC и PLND и 6 седмици след операцията. След RC и PLND оценка на туморния статус е проведена на всеки 12 седмици до 2 години, а след това на всеки 24 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по стадий на тумора (T2N0 спрямо T3/T4aN0 спрямо T1 - T4aN1), пациентът подходящ ли е за лечение с цисплатин (неподходящи за цисплатин спрямо подходящи, но отказали) и географски регион (Съединени щати спрямо Европейски съюз спрямо останалата част от света).

Медианата на възрастта е 73 години (диапазон: 46 до 87 години); 78% са мъже, а 78% – бели. Пациентите на изходно ниво имат функционален статус по Източната кооперативна онкологична група (ECOG) 0 – 1 (86%) или 2 (14%). При четиридесет и седем процента $CPS \geq 10$, а при 52% – $CPS < 10$. Осемнадесет процента са със стадий T2N0, 77% – T3/T4aN0 и 5% – T1 - T4aN1. При четиридесет и един процента от пациентите креатининовият клирънс на изходно ниво е съответно ≥ 60 ml/min, при 59% – < 60 ml/min, но ≥ 30 ml/min, а при 0,3% – < 30 ml/min. Деветдесет и един процента от пациентите са с хистология на уротелен карцином; 4% имат уротелен карцином със сквамозна диференциация, 3% имат уротелен карцином с жлезиста диференциация и 2% имат уротелен карцином с други вариантни хистологична характеристика.

В общата популация 149 (88%) пациенти в рамото с енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб и 156 (90%) пациенти в рамото само с RC и PLND са преминали RC и PLND. От пациентите, лекувани с енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб, 100 пациенти са започнали адювантно лечение, а 43 пациенти са завършили всички планирани цикли.

Първичният измерител на резултатите за ефикасност е преживяемост без събитие (EFS), оценена чрез заслепен независим централен преглед (blinded independent central review, BICR). Вторичните измерители на резултатите за ефикасност включват обща преживяемост (OS) и честота на патологичен пълен отговор (pCR), оценени чрез заслепен независим патологичен преглед (BIPR).

Проучването показва статистически значимо подобрение в EFS, OS и pCR при пациенти, лекувани неoadювантно и адювантно с енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб, в сравнение само с RC и PLND. Медианата на времето за проследяване за това проучване е 18,5 месеца (диапазон: 0,6 до 53,7 месеца).

Таблица 6, фигури 1 и 2 обобщават резултатите за ефикасност за EV-303.

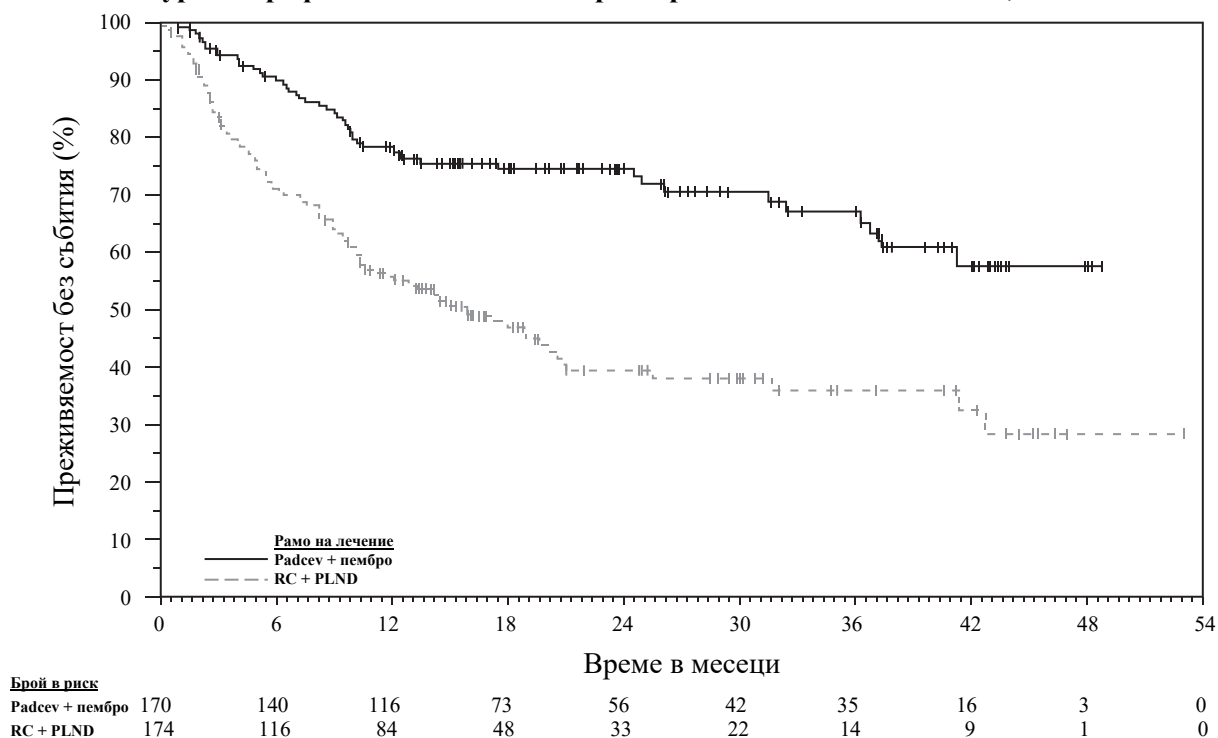
Таблица 6. Резултати за ефикасност в EV-303

Крайна точка	Padcev + пембролизумаб n=170	Само RC + PLND n=174
Преживяемост без събитие ^a		
Брой (%) пациенти със събития	48 (28,2)	95 (54,6)
Медиана в месеци (95% CI) ^б	NR (37,3, NR)	15,7 (10,3, 20,5)
Коефициент на риск ^в (95% CI)	0,40 (0,28, 0,57)	
1-странна р-стойност ^г	<0,0001	
Обща преживяемост		
Брой (%) пациенти със събития	38 (22,4)	68 (39,1)
Медиана в месеци (95% CI) ^б	NR (NR, NR)	41,7 (31,8, NR)
Коефициент на риск ^в (95% CI)	0,50 (0,33, 0,74)	
1-странна р-стойност ^г	0,0002	
Патологичен пълен отговор		
Брой пациенти с pCR	97	15
Честота на pCR (%) (95% CI)	57,1 (49,3, 64,6)	8,6 (4,9, 13,8)
Изчислена разлика между леченията (%) (95% CI) ^е	48,3 (39,5, 56,5)	
1-странна р-стойност ^ж	<0,000001	

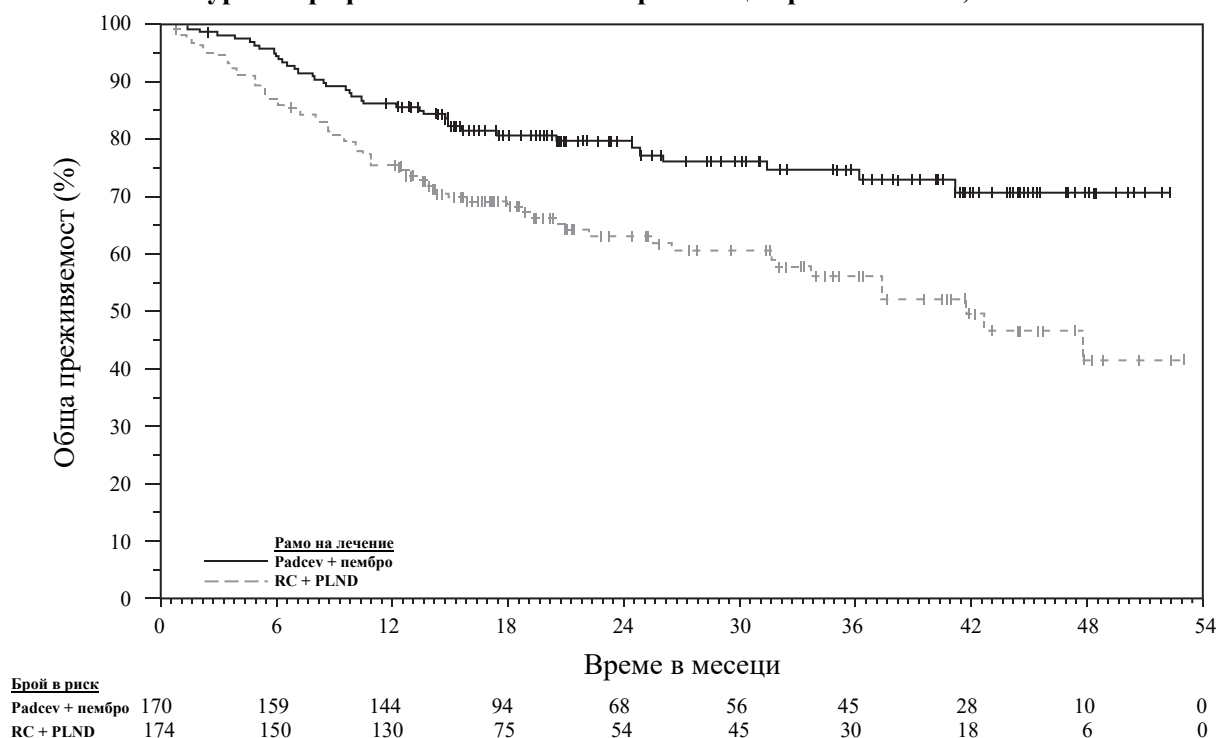
NR = Не е достигната

- Преживяемост без събитие (EFS) се определя като времето от рандомизацията до настъпването на някое от следните събития: рентгенографска прогресия на заболяването, която изключва провеждането на радикална операция, оценена чрез BICR преди RC + PLND; непровеждане на операция при участници с остатъчно мускулно-инвазивно заболяване и наличие на рентгенографски установено заболяване; наличие на макроскопско остатъчно заболяване по време на операцията (хирургът не може да извърши радикална операция поради нерезектабилен тумор или новооткрито метастатично заболяване); локален или далечен рецидив след RC и PLND, оценен чрез КТ или ЯМР от BICR и/или чрез биопсия – ако биопсията не е възможна заради безопасността на участника, провеждането само на КТ или ЯМР е достатъчно; смърт по каквато и да е причина.
- Въз основа на оценки по метода на Каплан-Майер.
- Въз основа на стратифициран регресионен модел на Cox с метода на Efron за обработка на едновременни събития, като лечението е включено като ковариата.
- Въз основа на стратифициран log-rank тест.
- Въз основа на стратифициран метод на Miettinen и Nurminen.

Фигура 1: Графика на Каплан-Майер за преживяемост без събития, EV -303



Фигура 2: Графика на Каплан-Майер за обща преживяемост, EV -303



Нелекуван преди това локално авансирал или метастатичен уротелен карцином

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Ефикасността на Radcev в комбинация с пембролизумаб е оценена в проучване EV-302 (KEYNOTE-A39), открито, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3, включващо 886 пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином, които не са получавали предшестваща системна терапия за локално авансирало или метастатично заболяване.

Пациенти, които са получавали неoadювантна химиотерапия, или пациенти, които са получавали адювантна химиотерапия след цистектомия, са включени в проучването, ако рецидивът е настъпил >12 месеца след приключване на терапията. Пациентите са считани за неподходящи за цисплатин, ако са имали поне един от следните критерии: скорост на гломерулна филтрация (GFR) между 30 – 59 ml/min, функционално състояние по скалата на ECOG ≥ 2 , загуба на слуха степен ≥ 2 или сърдечна недостатъчност от клас III по скалата на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA).

Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб (рамо А) или гемцитабин и химиотерапия на основата на платина (цисплатин или карбоплатин) (рамо В). Пациентите в рамо А са получили енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в ден 1 и 8 от 21-дневен цикъл, последван от пембролизумаб 200 mg в ден 1 от 21-дневен цикъл приблизително 30 минути след енфортумаб ведотин. Пациентите в рамо В са получили гемцитабин 1 000 mg/m², приложен в ден 1 и 8 от 21-дневен цикъл с цисплатин 70 mg/m² или карбоплатин (AUC = 4,5 или 5 mg/ml/min според местните указания), приложен в ден 1 от 21-дневен цикъл. Лечението е продължило до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или завършване на максималния брой цикли на лечение (химиотерапия – 6 цикъла; пембролизумаб – 35 цикъла; енфортумаб ведотин – без зададен максимум).

Пациентите, рандомизирани в рамото на гемцитабин и химиотерапия на основата на платина, са имали право да получават поддържаща имунотерапия (напр. авелумаб). Рандомизацията е стратифицирана по допустимост на цисплатин (подходящи спрямо неподходящи), експресия на PD-L1 (CPS ≥ 10 спрямо CPS <10) и наличие на чернодробни метастази (налични спрямо отсъстващи). Експресията на PD-L1 се основава на теста PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit.

Пациентите са изключени от проучването, ако имат активни метастази в ЦНС, продължаваща сензорна или моторна невропатия $\geq$ степен 2, неконтролиран диабет, дефиниран като хемоглобин A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ или HbA1c $\geq 7\%$ със свързани симптоми на диабет, автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, пневмонит или други форми на интерстициална белодробна болест.

Медианата на възрастта е 69 години (диапазон: 22 до 91 години); 77% са мъже; и повечето са от бялата (67%) или азиатци (22%). Функционално състояние по ECOG на пациентите е 0 (49%), 1 (47%) или 2 (3%) на изходно ниво. Четиридесет и седем процента от пациентите имат документиран изходен HbA1c <5,7%. На изходно ниво 95% от пациентите имат метастатичен уротелен карцином и 5% от пациентите имат нерезектабилен уротелен карцином. Седемдесет и два процента от пациентите имат висцерални метастази на изходно ниво, включително 22% с чернодробни метастази. Осемдесет и пет процента от пациентите имат хистология на уротелен карцином (UC), 6% имат смесена сквамозна диференциация на UC и 2% имат смесени други хистологични варианти на UC. Четиридесет и шест процента от пациентите не са подходящи за цисплатин и 54% са подходящи за цисплатин по време на рандомизацията. Изследвани са 877 пациенти с тъкан, която може да бъде оценена за експресия на PD-L1, 58% от които пациенти са имали тумори, които са експресирали PD-L1 със CPS ≥ 10 , а 42% са имали тумори, които са експресирали PD-L1 със CPS <10. Медианата на проследяването е 17,3 месеца (диапазон: 0,3 до 37,2 месеца).

Измерителите на първичните резултати за ефикасност са обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS), оценени от BICR съгласно RECIST v1.1. Измерителите на

вторичните резултати за ефикасност включват честота на обективния отговор (ORR), оценена от BICR съгласно RECIST v1.1.

Проучването показва статистически значими подобрения при OS, PFS и ORR за пациенти, рандомизирани на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб в сравнение с гемцитабин и химиотерапия на основата на платина.

Таблица 7, фигури 3 и 4 обобщават резултатите за ефикасност за EV-302.

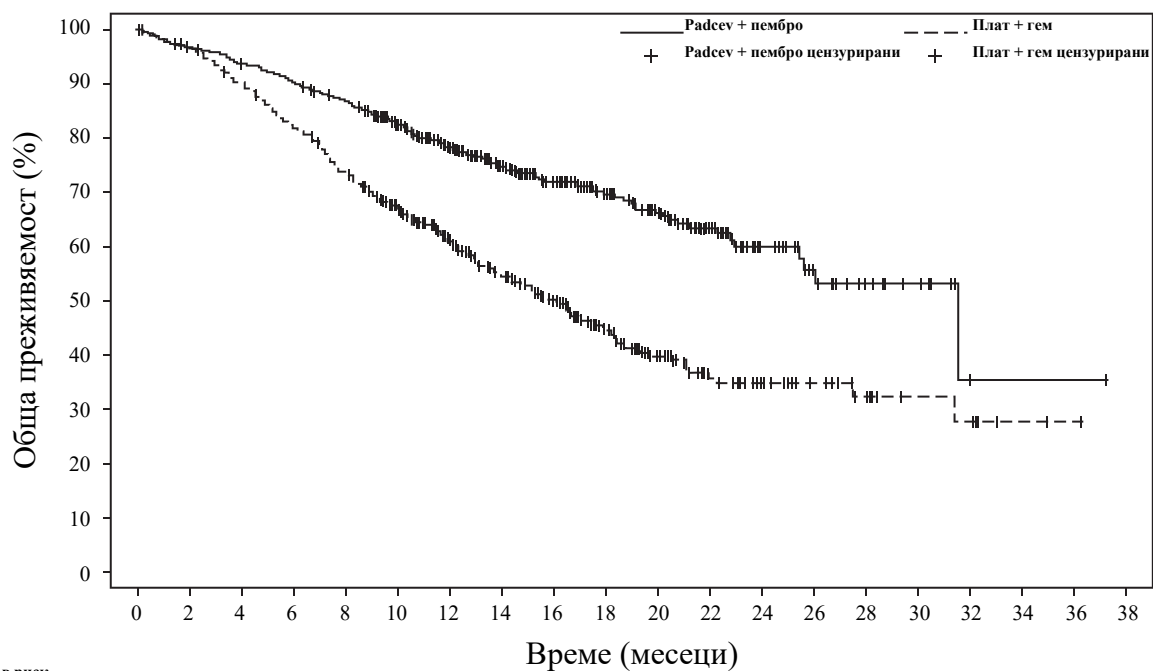
Таблица 7. Резултати за ефикасност в EV-302

Крайна точка	Padcev + пембролизумаб n = 442	Гемцитабин + платина n = 444
Обща преживяемост		
Брой (%) пациенти със събития	133 (30,1)	226 (50,9)
Медиана в месеци (95% CI) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Коефициент на риск ^б (95% CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
2-странна р-стойност ^б	<0,00001	
Преживяемост без прогресия ^г		
Брой (%) пациенти със събития	223 (50,5)	307 (69,1)
Медиана в месеци (95% CI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Коефициент на риск ^б (95% CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
2-странна р-стойност ^б	<0,00001	
Честота на обективен отговор (CR + PR) ^{г,е}		
Потвърдена ORR (%) (95% CI) ^д	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
2-странна р-стойност ^ж	<0,00001	
Продължителност на отговора ^{г,е}		
Медиана в месеци (95% CI) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = Не е достигната.

- Въз основа на метода на комплементарна log-log трансформация (Collett, 1994 г.).
- Въз основа на стратифицирания модел на Сох за пропорционалност на рисковете. Коефициентът на риск <1 е в полза на рамото на енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб.
- Въз основа на стратифициран логаритмично преобразуван рангов тест.
- Оценено от BICR с помощта на RECIST v1.1.
- Въз основа на метода на Clopper-Pearson (Clopper, 1934 г.).
- Включва само пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво (n = 437 за енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб, n = 441 за гемцитабин плюс платина). Продължителността на отговора е оценена при пациентите, които са отговорили на лечението.
- Въз основа на теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по експресия на PD-L1, приложимост на дисплатин и чернодробни метастази.

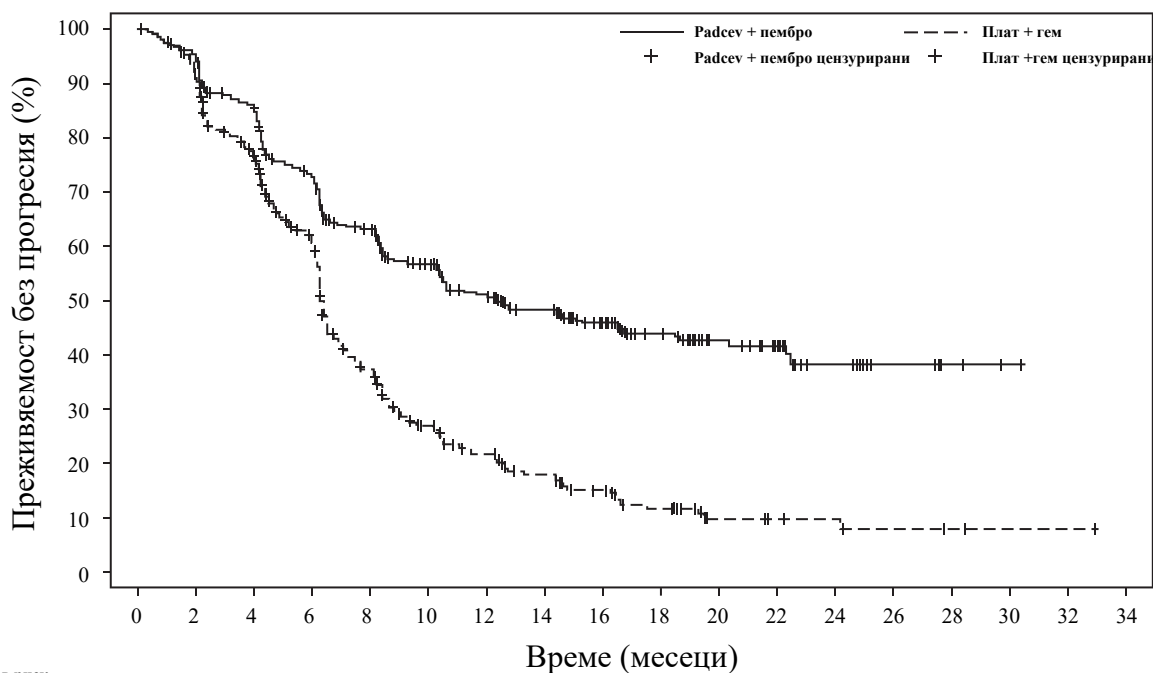
Фигура 3. Графика на Каплан Мейер за обща преживяемост, EV-302



Брой в риск

Padcev + пембро	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Плат + гем	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

Фигура 4. Графика на Каплан Мейер за преживяемост без прогресия, EV-302



Брой в риск

Padcev + пембро	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1			
Плат + гем	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1		

EV-301

Ефикасността на Радсев като монотерапия е оценена в EV-301 – открито, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3, в което са включени 608 пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, които преди това са били на химиотерапия, съдържаща платина, и инхибитор на рецептора за програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1) или инхибитор на лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-L1). Първичната крайна точка на проучването е обща преживяемост (OS), а вторичните крайни точки включват преживяемост без прогресия (PFS) и честота на обективен отговор (ORR) [PFS и ORR са изчислени чрез оценка от изследовател, използвайки RECIST v1.1]. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg в дни 1, 8 и 15 от 28-дневен цикъл или една от следните химиотерапии по преценка на изследователя: доцетаксел 75 mg/m² (38%), паклитаксел 175 mg/m² (36%) или винфлунин 320 mg/m² (25%) в ден 1 от 21-дневен цикъл.

Пациентите са изключени от проучването, ако имат активни метастази в ЦНС, продължаваща сензорна или моторна невропатия ≥ степен 2, известна анамнеза за инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) (HIV 1 или 2), активен хепатит В или С, или неконтролиран диабет, дефиниран като HbA1c ≥8% или HbA1c ≥7% със свързани симптоми на диабет.

Медианата на възрастта е 68 години (диапазон: от 30 до 88 години), 77% са мъже и повечето пациенти са от бялата (52%) или от монголоидната раса (33%). Всички пациенти имат функционално състояние по скалата на ECOG 0 (40%) или 1 (60%) на изходно ниво. Деветдесет и пет процента (95%) от пациентите имат метастатична болест и 5% имат локално авансирало заболяване. Осемдесет процента от пациентите имат висцерални метастази, включително 31% са с чернодробни метастази. Седемдесет и шест процента от пациентите имат хистология на уротелен карцином/преходноклетъчен карцином (TCC), 14% имат смесен уротелен карцином и приблизително 10% имат други хистологични варианти. Общо 76 (13%) от пациентите са получавали ≥3 линии предишна системна терапия. Петдесет и два процента (314) от пациентите са получавали преди инхибитор на PD-1, 47% (284) са получавали преди инхибитор на PD-L1 и допълнителен 1% (9) от пациентите са получавали инхибитори както на PD-1, така и на PD-L1. Само 18% (111) от пациентите са имали отговор на предишна терапия с инхибитор на PD-1 или PD-L1. Шестдесет и три процента (383) от пациентите са получавали преди базирани на цисплатин терапии, 26% (159) са получавали преди базирани на карбоплатин терапии и допълнителни 11% (65) са получавали базирани както на цисплатин, така и на карбоплатин терапии.

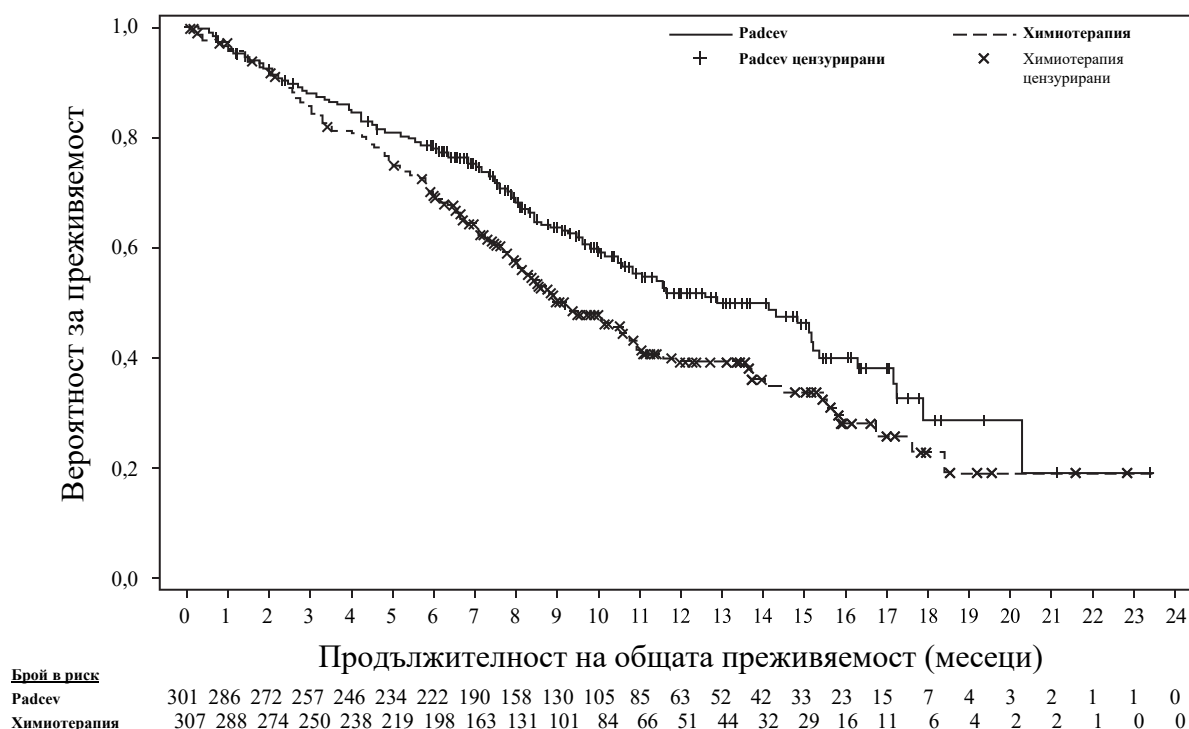
В таблица 8 са обобщени резултатите за ефикасност от проучването EV-301 след медиана на проследяване 11,1 месеца (95% CI: 10,6 до 11,6).

Таблица 8. Резултати за ефикасност от EV-301

Крайна точка	Padcev N=301	Химиотерапия N=307
Обща преживяемост		
Брой (%) пациенти със събития	134 (44,5)	167 (54,4)
Медиана в месеци (95% CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Коефициент на риск (95% CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
1-странна р-стойност	0,00142 ^a	
Преживяемост без прогресия ^б		
Брой (%) пациенти със събития	201 (66,8)	231 (75,2)
Медиана в месеци (95% CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Коефициент на риск (95% CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1-странна р-стойност	<0,00001 ^в	
Честота на обективния отговор (CR + PR) ^б		
ORR (%) (95% CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-странна р-стойност	<0,001 ^г	
Процент пациенти с пълен отговор (%)	4,9	2,7
Процент пациенти с частичен отговор (%)	35,8	15,2
Продължителност на отговора за респондерите		
Медиана в месеци (95% CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

- а. Предварително определена граница на ефикасност = 0,00679; 1-странно (коригирана за наблюдаваните 301 смъртни случая)
- б. Според оценката на изследователя с помощта на RECIST v1.1
- в. Предварително определена граница на ефикасност = 0,02189; 1-странно (коригирана за наблюдаваните 432 PFS1 събития)
- г. Предварително определена граница на ефикасност = 0,025; 1-странно (коригирана за 100% информационна фракция)

Фигура 5. Графика на Каплан Мейер за обща преживяемост, EV-301



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с енфортумаб ведотин във всички подгрупи на педиатричната популация при уротелен карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Изчисленият среден обем на разпределение в стационарно състояние на ADC е 12,8 l след 1,25 mg/kg енфортумаб ведотин. *In vitro* свързването на неконюгиран MMAE с протеините в човешката плазма варира от 68% до 82%. Неконюгираният MMAE няма вероятност да измести или да бъде изместен от лекарствени продукти с висока степен на свързване с протеините. *In vitro* проучванията показват, че неконюгираният MMAE е субстрат на Р-гликопротеина.

Биотрансформация

Малка част от неконюгиран MMAE, освободен от енфортумаб ведотин, се метаболизира. *In vitro* данните показват, че метаболизмът на неконюгирания MMAE настъпва преди всичко чрез оксидиране чрез CYP3A4.

Елиминиране

Средният клирънс на ADC и неконюгирания MMAE при пациентите е съответно 0,11 l/h и 2,11 l/h. Елиминирането на ADC показва мултиекспоненциално намаляване с полуживот 3,6 дни. Елиминирането на неконюгиран MMAE изглежда е ограничено от скоростта му на освобождаване от енфортумаб ведотин. Елиминирането на неконюгиран MMAE показва мултиекспоненциално намаляване с полуживот 2,6 дни.

Екскреция

Екскрецията на неконюгиран ММАЕ се извършва предимно чрез фецеса и в по-малка степен чрез урината. След единична доза от друг ADC, който съдържа неконюгиран ММАЕ, приблизително 24% от общия приложен неконюгиран ММАЕ се възстановява във фецеса и урината като непроменен неконюгиран ММАЕ за 1-седмичен период. По-голямата част от възстановения неконюгиран ММАЕ се екскретира чрез фецеса (72%). Подобен профил на екскреция се очаква за неконюгиран ММАЕ след приложение на енфортумаб ведотин.

Специални популации

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че възрастта [диапазон: от 24 до 90 години; 60% (450/748) >65 години, 19% (143/748) >75 години] няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на енфортумаб ведотин.

Раса и пол

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ расата [69% (519/748) бяла, 21% (158/748) монголоидна, 1% (10/748) негроидна и 8% (61/748) друга или неизвестна] и полът [73% (544/748) мъже] нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на енфортумаб ведотин.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ADC и неконюгирания ММАЕ е оценена след приложението на 1,25 mg/kg енфортумаб ведотин при пациенти с лека степен (CrCL >60–90 ml/min), умерена степен (CrCL 30–60 ml/min) и тежка степен (CrCL 15–<30 ml/min) на бъбречно увреждане. Не се наблюдават значими разлики в експозицията (AUC) на ADC или неконюгирания ММАЕ при пациенти с лека степен, умерена степен или тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Енфортумаб ведотин не е оценяван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (CrCL <15 ml/min).

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ с използване на данни от клинични проучвания при пациенти с метастатичен уротелен карцином, няма значителни разлики в експозицията на ADC и има съответно 37% и 16% увеличение на средните концентрации на неконюгирания ММАЕ при пациенти с лекуван преди и нелекуван преди локално авансирал или метастатичен уротелен карцином с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин от 1 до $1,5 \times \text{ULN}$ и всяка стойност на AST или общ билирубин $\leq \text{ULN}$ и $\text{AST} > \text{ULN}$) в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция. Енфортумаб ведотин е проучен само при ограничен брой пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (n=5) или тежка степен на чернодробно увреждане (n=1). Ефектът на умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>1,5 \times \text{ULN}$ и всяка стойност на AST) или чернодробна трансплантация върху фармакокинетиката на ADC или неконюгирания ММАЕ е неизвестен.

Прогнози от физиологично базирано фармакокинетично моделиране

Прогнозира се, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин с кетоконазол (комбиниран P-гр и силен CYP3A инхибитор) ще увеличи $C_{\max}$ и AUC на неконюгирания MMAE в минимална степен, без промяна в експозицията на ADC.

Прогнозира се, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин с рифампин (комбиниран P-гр и силен CYP3A индуктор) ще понижи в умерена степен $C_{\max}$ и AUC на неконюгирания MMAE, без промяна в експозицията на ADC. Пълният ефект на рифампин върху $C_{\max}$ на неконюгиран MMAE може да е подценен при ФБФК модела.

Прогнозира се, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин няма да окаже влияние върху мидазолам (чувствителен CYP3A субстрат). *In vitro* проучвания, с използване на човешки чернодробни микрозомни, показват, че неконюгираният MMAE инхибира CYP3A4/5, но не и другите изоформи на CYP450. Неконюгираният MMAE не индуцира основните CYP450 изоензими в човешките хепатоцити.

In vitro проучвания

In vitro проучванията показват, че неконюгираният MMAE е субстрат и не е инхибитор на ефлуксния транспортер P-гликопротеин (P-гр). *In vitro* проучванията определят, че неконюгираният MMAE не е субстрат на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), свързания с множествена лекарствена резистентност протеин 2 (MRP2), транспортиращите органични аниони полипептиди 1B1 или 1B3 (OATP1B1 или OATP1B3), транспортера на органични катиони 2 (OCT2) или транспортера на органични аниони 1 или 3 (OAT1 или OAT3). Неконюгираният MMAE не е инхибитор на експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), P-гр, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 или OATP1B3 в клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за генотоксичност показват, че MMAE няма забележим генотоксичен потенциал при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) или при анализ за лимфомни мутации при мишки L5178Y TK+/- . MMAE индуцира хромозомни аберации в микронуклеарен тест при плъхове, което е в съответствие с фармакологичното действие на разрушаващите микротубулите вещества.

Наблюдават се кожни лезии в проучвания с многократно прилагане при плъхове (4 и 13 седмици) и при маймуни (4 седмици). Промените на кожата са напълно обратими до края на 6-седмичен период на възстановяване.

Хипергликемията, съобщавана в клиничните проучвания, липсва в проучванията за токсичност при плъхове и маймуни и няма хистопатологични находки в панкреаса и при двата вида.

Наблюдава се фетална токсичност (намален размер на потомството или пълна загуба на потомството) и намаляването на размера на потомството се изразява в увеличаване на броя на ранните резорбции. Средното телесно тегло на фетуса при преживелите фетуси при дозово ниво 2 mg/kg е намалено в сравнение с контролната група.

Свързаните с енфортумаб ведотин скелетни вариации на фетусите се считат за забавяне в развитието. Доза от 2 mg/kg (приблизително подобна на експозицията при препоръчителната доза за хора) е довела до токсичност за майката, ембриофетален леталитет и структурни малформации, включващи гастросхиза, малротиран заден крайник, липса на предна лапа, неправилно разположени вътрешни органи и фузия на шийната дъга. Освен това са наблюдавани скелетни аномалии (асиметрични, сраснали, непълно осифицирани и деформирани примордиални стернални сегменти, деформирана шийна дъга и едностранна осификация на торакалните осификационни центрове) и намалено тегло на фетуса.

Наблюдаваната тестикуларна токсичност, само при плъхове, е отчасти обратима до края на 24-седмичен период на възстановяване.

Не са провеждани специални предклинични проучвания за безопасност с енфортумаб ведотин в комбинация с пембролизумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Трехалоза дихидрат
Полисорбат 20

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Реконституиран разтвор във флакона

От микробиологична гледна точка след реконституиране разтворът от флакона(ите) трябва да се добави в инфузионния сак веднага. Ако не се използват веднага, периодът и условията на съхранение преди употреба на реконституираните флакони са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа в хладилник при 2 °C до 8 °C. Да не се замразява.

Разреден в инфузионния сак разтвор за прилагане

От микробиологична гледна точка след разреждането в инфузионния сак разределеният разтвор в сака трябва да се приложи на пациента веднага. Ако не се използва веднага, периодът и условията на съхранение преди употреба на разределения разтвор за прилагане са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 16 часа в хладилник при 2 °C до 8 °C, включително времето за инфузията. Да не се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони

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

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

10 ml флакон от стъкло тип I със сива гумена запушалка от бромобутил, 20 mm алуминиева обкатка със зелен пръстен и зелено капаче. Всяка кутия съдържа 1 флакон.

Флакон Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

10 ml флакон от стъкло тип I със сива гумена запушалка от бромобутил, 20 mm алуминиева обкатка със сребрист пръстен и жълто капаче. Всяка кутия съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне и приложение

Реконституиране в еднородов флакон

1. Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.
2. Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтвори за прилагане.
3. Изчислете препоръчителната доза въз основа на теглото на пациента, за да определите броя на необходимите флакони със съответното количество на активното вещество (20 mg или 30 mg).
4. Реконституирайте всеки флакон по следния начин и по възможност насочете потока на стерилната вода за инжекции по стените на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах:
 - а. Флакон 20 mg: добавете 2,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
 - б. Флакон 30 mg: добавете 3,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
5. Бавно въртете всеки флакон, докато съдържанието се разтвори напълно. Оставете реконституирания(те) флакон(и) в покой за поне 1 минута, докато мехурчетата изчезнат. Не разклащайте флакона. Не излагайте на пряка слънчева светлина.
6. Проверете визуално разтвора за видими частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и без видими частици. Изхвърлете флаконите с видими частици или промяна на цвета.

Разтваряне в инфузионен сак

7. Изтеглете изчисленото количество на дозата реконституиран разтвор от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
8. Разредете енфортумаб ведотин с едно от изброените: глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или Рингер лактат инжекционен разтвор. Размерът на инфузионния сак трябва да позволява да се побере достатъчно разтворител, за да се постигне крайна концентрация от 0,3 mg/ml до 4 mg/ml енфортумаб ведотин.

Разреденият разтвор за прилагане енфортумаб ведотин е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC), етилвинилацетат, полиолефин, като напр. полипропилен (PP), или инфузионни банки от полиетилен (PE), полиетилен терефталат, модифициран с гликол, и инфузионни системи от PVC с пластификатор (бис(2-етилхексил) фталат (DEHP) или трис(2-етилхексил) тримелитат (TOTM)), PE и с филтърни мембрани (размер на порите: 0,2-1,2 µm) от полиетерсулфон, поливинилиден дифлуорид или смесени целулозни естери.

9. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака. Не излагайте на пряка слънчева светлина.
10. Преди употреба проверете визуално инфузионния сак за видими частици или промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и без видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако се наблюдават видими частици или промяна на цвета.
11. Изхвърлете неизползваното количество, останало в еднородовите флакони.

Приложение

12. Прилагайте инфузията в продължение на 30 минути през интравенозна система. Не прилагайте като интравенозна струйна или болус инжекция.

Не са наблюдавани несъвместимости на реконституирания разтвор със затворена система за трансфер на лекарства, съставена от акрилонитрил бутадиен стирен (ABS), акрил, активен въглен, етилен пропилен диен мономер, метакрилат ABS, поликарбонат, полиизопрен, полиоксиметилен, PP, силикон, неръждаема стомана, термопластичен еластомер.

13. Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
14. Препоръчва се по време на приложението да се използва вграден филтър или филтър за спринцовка (размер на порите: 0,2-1,2 µm, препоръчителни материали: полиетерсулфон, поливинилидин дифлуорид, смесени целулозни естери).

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1615/001
EU/1/21/1615/002

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

Дата на първо разрешаване: 13 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Швейцария

BSP Pharmaceuticals S.p.A
Via Appia Km. 65,561
04013 Latina Scalo (LT)
Италия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Astellas Ireland Co. Limited,
Killorglin, Co. Kerry
V93 FC86
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. 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).

В. 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 лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. 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 във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, 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 пускане на пазара на Padcev във всяка държава членка ПРУ и националният компетентен орган трябва да постигнат съгласие относно съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава Padcev, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Padcev, ще получат следните обучителни материали:

Информационен пакет за пациента:

- Листовка за пациента
- Карта на пациента:
 - Карта на пациента:
 - Информация за пациентите относно това, че лечението с Padcev може да причини кожни реакции, включително тежки кожни реакции, като SJS, TEN или други тежки обриви.
 - Описание на симптомите на кожните реакции и необходимостта незабавно да се потърси медицинска помощ, тъй като това може да са признаци на тежка кожна реакция.
 - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително при спешни състояния, че пациентът използва Padcev.
 - Данни за контакт на лекуващия лекар, предписал Padcev.
 - Необходимостта да се носи непрекъснато и да се показва на всеки медицински специалист

ПРУ ще предостави също карта на пациента във всяка опаковка на лекарствения продукт, чийто текст е включен в Приложение III.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PADCEV 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин

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

Всеки флакон съдържа 20 mg енфортумаб ведотин.
След реконституиране всеки ml съдържа 10 mg енфортумаб ведотин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат и полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

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

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Не разклащайте.
Само за еднократна употреба.

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 НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да не се замразява.

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**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1615/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

PADCEV 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след реконституиране и разреждане.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PADCEV 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин

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

Всеки флакон съдържа 30 mg енфортумаб ведотин.
След реконституиране всеки ml съдържа 10 mg енфортумаб ведотин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат и полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

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

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Не разклащайте.
Само за еднократна употреба.

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 НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да не се замразява.

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**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1615/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

RADCEV 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след реконституиране и разреждане.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/ml

6. ДРУГО

СЪРЖАНИЕ НА КАРТАТА НА ПАЦИЕНТА

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

PADCEV

(енфортумаб ведотин)

- Носете тази карта със себе си **по всяко време**, особено когато пътувате или посещавате друг лекар.
- Моля, уверете се, че показвате тази карта на всеки лекар, фармацевт или медицинска сестра за всяко медицинско лечение или при всяко посещение в болницата или клиниката.
- Моля, свържете се **незабавно** с Вашия лекар, ако развиете някакви нежелани реакции, по-специално тези, посочени в тази карта.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ

Padcev може да причини сериозни нежелани реакции, включително тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и други тежки обриви, например симетрична свързана с лекарството интертригиозна и флексурална екзантема).

Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някой от следните симптоми:

- обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение,
- образуване на мехури или белене на кожата,
- болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите,
- треска или грипopodobни симптоми
- или подути лимфни възли.

Това може да са признаци на тежка кожна реакция, която може да настъпи, докато получавате това лекарство, особено по време на първите няколко седмици от лечението. Ако настъпи такава реакция, Вашият лекар ще Ви наблюдава и може да Ви даде лекарство за лечение на кожното заболяване. Тя или той може да преустанови временно или да спре лечението, ако кожната реакция се влоши. Ако имате допълнителни въпроси относно лечението си, моля, свържете се с Вашия лекар.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

- Този пациент се лекува с Padcev (енфортумаб ведотин), което може да причини тежки кожни реакции, включително SJS и TEN (предимно по време на първия цикъл на лечение).
- Симптомите включват обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение, образуване на мехури или белене на кожата, болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите, треска или грипopodobни симптоми или подути лимфни възли.
- Треска или грипopodobни симптоми може да са първите признаци на кожна реакция. Пациентите трябва да се проследяват за кожни реакции като се започва от първия цикъл и се продължава през цялото време на лечението. При леки до умерени кожни реакции могат да се обмислят локални кортикостероиди/антихистамини.
- При съмнения за SJS или TEN, или в случай на поява на булозни лезии, **незабавно** преустановете лечението и насочете към специализирано лечение; хистологичното потвърждение е от решаващо значение за ранното разпознаване, тъй като диагнозата и лечението могат да подобрят прогнозата.

- Ако се проявят кожни реакции SJS или TEN степен 4 или рецидив на степен 3, прекратете окончателно лечението.
- При кожни реакции степен 2 с повишена температура, влошаване до степен 2 или степен 3, преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1 и възобновете лечението със същата доза или обмислете намаляване на дозата с едно дозово ниво; обмислете насочване към специализирано лечение

Моля, свържете се с хематолога/онколога на пациента за повече информация и се консултирайте с продуктова информация на енфортумаб ведотин, достъпна на <https://www.ema.europa.eu/>.

Моето име: _____
 Моят телефонен номер за контакт: _____
 Данни за контакт при спешни случаи: _____
 Номер за контакт при спешни случаи: _____
 Име на хематолог/онколог/онкологична медицинска сестра: _____
 Номер за контакт: _____
 Номер за контакт в извънработно време: _____
 Име на моята болница: _____
 Номер за контакт с моята болница: _____
 Дата на започване на PADCEV: _____

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

енфортумаб ведотин (enfortumab vedotin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено 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.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Padcev и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Padcev
3. Как се използва Padcev
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Padcev
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Padcev и за какво се използва

Padcev съдържа активното вещество енфортумаб ведотин, което се състои от моноклонално антитяло, свързано с вещество, предназначено да убива ракови клетки. Моноклоналното антитяло разпознава определени ракови клетки и доставя веществото до раковите клетки.

Това лекарство се използва самостоятелно или в комбинация с пембролизумаб при възрастни за лечение на вид рак, наречен рак на пикочния мехур (уротелен карцином).

Хората получават Padcev, когато ракът им се е разпространил в мускулния слой на пикочния мехур и евентуално в близък лимфен възел, но не и в други части на тялото. Той се използва преди хирургичното отстраняване на пикочния мехур (неoadювантна терапия) и след операцията се продължава (адювантна терапия), за да се намали рискът ракът да се върне.

Хората получават Padcev, когато ракът им се е разпространил или не може да бъде отстранен с операция.

Padcev, когато се използва самостоятелно, се прилага при хора, които са получавали имунотерапия, както и химиотерапия на основата на платина.

Това лекарство може да се прилага в комбинация с пембролизумаб. Важно е да прочетете и листовката за това друго лекарство. Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Padcev

Не трябва да Ви бъде прилаган Padcev

- ако сте алергични към енфортумаб ведотин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар незабавно, ако:

- имате някой от следните симптоми на кожна реакция:
 - обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение,
 - образуване на мехури или белене на кожата,
 - болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите,
 - треска или грипоподобни симптоми
 - или подути лимфни възли.
- това може да са признаци на тежка кожна реакция, която може да настъпи, докато получавате това лекарство, особено по време на първите няколко седмици от Вашето лечение. Кожни реакции могат да възникнат при повече пациенти, когато това лекарство се прилага с пембролизумаб. Ако настъпи такава реакция, Вашият лекар ще Ви наблюдава и може да Ви даде лекарство за лечение на кожното заболяване. Той може да преустанови временно лечението, докато симптомите намалее. Ако кожната реакция се влоши, Вашият лекар може да прекрати лечението Ви. Можете също да намерите тази информация в Картата на пациента, която е включена в опаковката. Важно е да носите тази Карта на пациента със себе си и да я показвате на всеки медицински специалист, когото посещавате.
- имате симптоми на висока кръвна захар, включително често уриниране, повишена жажда, замъглено зрение, обърканост, сънливост, загуба на апетит, плодов мирис на дъха, гадене, повръщане или болка в стомаха. Може да получите висока кръвна захар по време на лечението.
- имате проблеми с белите дробове (пневмонит/интерстициална белодробна болест) или ако получите нови или влошаващи се симптоми, включително затруднено дишане, задух или кашлица. Тези белодробни проблеми могат да се появят по-често, когато това лекарство се прилага с пембролизумаб. Ако се появят такива симптоми, Вашият лекар може да преустанови временно лечението, докато симптомите се подобрят, или да намали дозата Ви. Ако симптомите Ви се влошат, Вашият лекар може да прекрати лечението Ви.
- имате или смятате, че имате инфекция. Някои инфекции може да са сериозни и животозастрашаващи.
- имате симптоми на проблеми с периферните нерви (невропатия), като например скованост, изтръпване или усещане за изтръпване в ръцете или краката или мускулна слабост. Ако се появят такива симптоми, Вашият лекар може да преустанови временно лечението, докато симптомите се подобрят, или да намали дозата Ви. Ако симптомите се влошат, Вашият лекар може да прекрати лечението Ви.
- имате проблеми с очите, като например сухо око, по време на лечението. Може да се появят проблеми, свързани със сухо око, докато получавате Padcev.

Деца и юноши

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

Други лекарства и Padcev

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства за гъбични инфекции (например кетоконазол), тъй като те могат да увеличат количеството на Padcev в кръвта Ви. Ако обичайно приемате такива лекарства, Вашият лекар може да ги замени и да Ви предпише друго лекарство по време на лечението Ви.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна. Padcev може да навреди на бебето преди да се роди.

Ако сте жена, която започва да приема това лекарство, и можете да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след спиране на Padcev.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата и дали би могло да навреди на Вашето бебе. Не кърмете по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след спиране на Padcev.

На мъже, които се лекуват с това лекарство, се препоръчва да дадат сперма за замразяване и съхранение преди лечението. На тези мъже се препоръчва да не създават деца по време на лечението и поне 4 месеца след последната доза на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре по време на лечението.

3. Как се използва Padcev

Ще получавате Padcev в болница или клиника под надзора на лекар с опит в прилагането на такива лечения.

Колко Padcev ще Ви бъде прилаган

Когато се използва самостоятелно, препоръчителната доза от това лекарство е 1,25 mg/kg в дни 1, 8 и 15 на всеки 28 дни. Когато се използва с пембролизумаб, препоръчителната доза от това лекарство е 1,25 mg/kg в дни 1 и 8 на всеки 21 дни. Вашият лекар ще реши от колко такива лечения имате нужда.

Как се прилага Padcev

Padcev ще се прилага като интравенозна инфузия във вената Ви в продължение на 30 минути. Преди да бъде приложен Padcev ще бъде добавен към инфузионен сак, който съдържа разтвор на глюкоза, натриев хлорид или Рингер лактат.

Ако сте пропуснали доза Padcev

Много е важно да спазвате всички Ваши планирани посещения за получаване на Padcev. Ако пропуснете посещение, попитайте Вашия лекар кога да планирате посещение за прилагане на следващата доза.

Ако сте спрели да приемате Padcev

Не спирайте лечението с Padcev преди да сте го обсъдили с Вашия лекар. Спиране на лечението Ви може да прекъсне ефекта на лекарството.

4. Възможни нежелани реакции

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

Някои възможни нежелани реакции може да бъдат сериозни:

- **Кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и други тежки обриви, например симетрична интертригинозна и флексурална екзантема, свързана с лекарството).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате някой от тези признаци на тежка кожна реакция: обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение, образуване на мехури или белене на кожата, болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите, треска или грипоподобни симптоми или подути лимфни възли (с неизвестна честота).
- **Висока кръвна захар (хипергликемия).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате симптоми на висока кръвна захар, включително: често уриниране, повишена жажда, замъглено зрение, обърканост, сънливост, загуба на апетит, плодов мирис на дъха, гадене, повръщане или болка в стомаха (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- **Сериозно усложнение на диабета с високи нива на кетони в кръвта, което може да направи кръвта по-кисела (диабетна кетоацидоза) (с неизвестна честота).**
- **Проблеми с белите дробове (пневмонит/интерстициална белодробна болест).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате нови или влошаващи се симптоми, включително затруднено дишане, задух или кашлица (може да засегнат до 1 на 10 души).
- **Проблеми с периферните нерви (периферна невропатия, например моторна невропатия, сензорно-моторна невропатия, параестезия, хипоестезия и мускулна слабост).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако получите скованост, изтръпване или усещане за боцкане в ръцете или краката или мускулна слабост (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- **Изтичане на Padcev от вената Ви в тъканите около мястото на вливане (екстравазация).** Трябва да кажете на Вашия лекар или да потърсите медицинска помощ веднага, ако забележите зачервяване, подуване, сърбеж или дискомфорт на мястото на вливане. Ако Padcev изтича от мястото на инжектиране или от вената, в кожата и тъканите в съседство, може да причини реакция на мястото на вливане. Тези реакции може да настъпят веднага след като получите вливане, но понякога може да настъпят дни след това (може да засегнат до 1 на 10 души).
- **Сериозна инфекция (сепсис), когато бактериите и техните токсини циркулират в кръвта, което води до увреждане на органи (може да засегне до 1 на 10 души).**

- **Инфекции, наблюдавани при пациенти с отслабена имунна система (гъбични инфекции)** (с неизвестна честота).
- **Инфекция на белите дробове (пневмония)** (може да засегне до 1 на 10 души).
- **Реакция, свързана с инфузията**
Лекарства от този тип (моноклонални антитела) могат да причинят свързани с инфузията реакции като:
 - ниско кръвно налягане
 - подуване на езика
 - затруднено дишане (диспнея)
 - повишена температура
 - втрисане
 - зачервяване на кожата
 - сърбеж
 - обрив
 - гадене (повръщане)
 - общо неразположение
- Като цяло, тези реакции се появяват в рамките на минути до няколко часа след завършване на инфузията. Въпреки това, те могат да се развият повече от няколко часа след завършване на инфузията, но това не е често. Реакциите, свързани с инфузията, могат да засегнат до 1 на 10 души.

Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани при лечение с Padcev в комбинация с пембролизумаб за рак на пикочния мехур, който се е разпространил в мускулния слой на пикочния мехур и евентуално в близък лимфен възел, но не и в други части на тялото, и за рак на пикочния мехур, който се е разпространил или не може да бъде премахнат оперативно:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на пикочните пътища
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- гадене, диария и повръщане
- умора
- понижен апетит
- промяна във вкуса
- сухо око
- косопад
- загуба на тегло
- сухота или сърбеж по кожата
- плоски или червени изпъкнали подутини по кожата
- повишено ниво на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза [АСАТ] или аланин аминотрансфераза [АЛАТ])
- намалена активност на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- ниски нива на белите кръвни клетки (левкопения)
- неестествена походка (нарушение на походката)
- зачервяване на очите
- копривна треска по кожата
- зачервяване на кожата

- обрив
- възпалени, сърбящи, напукани и груби участъци по кожата
- зачервяване и изтръпване на дланите или ходилата
- белене на кожата
- язви в устата
- обрив с придружаващи симптоми: сърбеж, зачервяване, червени подутини или червени петна по кожата, мехури, пълни с течност, големи мехури, кожни лезии
- повишена липаза (кръвен тест, предназначен за проверка на панкреаса)
- възпаление на мускулите (миозит)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кръвене и образуване на синини (тромбоцитопения)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- дразнене на кожата
- усещане за парене по кожата
- проблеми, засягащи функцията на нервите, които причиняват странно усещане или проблеми при движение
- алергична кожна реакция
- обрив с придружаващи симптоми: петна, които наподобяват мишена, белене на кожата, плоски мехури, пълни с течност
- белене на кожата по цялото тяло
- възпаление на кожата в кожните гънки, включително слабините
- мехури или подобни на мехури лезии по кожата
- възпаление или сърбеж, който се появява само по краката и стъпалата

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- нисък брой на белите кръвни клетки със или без треска
- промяна в цвета или необичайно потъмняване на кожата (хиперпигментация на кожата, промяна в цвета на кожата, нарушение на пигментацията)

Следните нежелани реакции са съобщавани при самостоятелно приложение на Padcev:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на пикочните пътища
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- гадене, диария и повръщане
- умора
- понижен апетит
- промяна във вкуса
- сухо око
- косопад
- загуба на тегло
- сухота или сърбеж по кожата
- обрив
- червени плоски петна или подутини по кожата
- повишено ниво на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза [AST] или аланин аминотрансфераза [ALT])

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- ниски нива на белите кръвни клетки (левкопения)
- неестествена походка (нарушение на походката)

- зачервяване на очите
- копривна треска по кожата
- зачервяване на кожата
- възпалени, сърбящи, напукани и груби места по кожата
- зачервяване и изтръпване на дланите и ходилата
- белене на кожата
- язви в устата
- обрив с придружаващи симптоми: сърбеж, зачервяване, червени подутини или червени петна по кожата, мехури, пълни с течност, големи мехури, кожни лезии
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кървене и образуване на синини (тромбоцитопения)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- дразнене на кожата
- усещане за парене по кожата
- проблеми, засягащи нервната функция, които причиняват странно усещане или проблеми при движение
- намаляване на мускулния обем
- мехури, изпълнени с кръв
- алергична кожна реакция
- обрив с придружаващи симптоми: петна, които наподобяват мишена, белене на кожата, плоски мехури, пълни с течност
- белене на кожата по цялото тяло
- възпаление на кожните гънки, включително слабините
- мехури или подобни на мехури лезии по кожата
- възпаление или сърбеж, който се появява само по краката и стъпалата

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- нисък брой на белите кръвни клетки със или без треска
- промяна в цвета или необичайно потъмняване на кожата (хиперпигментация на кожата, промяна в цвета на кожата, нарушение на пигментацията)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани 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 се съхранява Padcev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява.

Не съхранявайте неизползваното количество инфузионен разтвор за повторна употреба. 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 Padcev

- Активно вещество: енфортумаб ведотин
- Един флакон 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg енфортумаб ведотин
- Един флакон 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg енфортумаб ведотин
- След разтваряне всеки ml от разтвора съдържа 10 mg енфортумаб ведотин

Други съставки: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат и полисорбат 20

Как изглежда Padcev и какво съдържа опаковката

Padcev прах за концентрат за инфузионен разтвор е бял до почти бял лиофилизиран прах. Padcev се доставя в кутия, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Нидерландия

Производител:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel.: +49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.

Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.

Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o

Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.

Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.

Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Novagem Ltd

Τηλ: +357 22 483858

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +371 67 619365

Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma

Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp. z o.o.

Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.

Tel: +351 21 4401300

România

S.C. Astellas Pharma SRL

Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o

Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma

Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB

Tel: +46 (0)40-650 15 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

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

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за приготвяне и приложение

Реконституиране в еднодозов флакон

1. Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.
2. Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтвори за прилагане.
3. Изчислете препоръчителната доза въз основа на теглото на пациента, за да определите броя на необходимите флакони със съответното количество на активното вещество (20 mg или 30 mg).
4. Реконституирайте всеки флакон по следния начин и по възможност насочете потока на стерилната вода за инжекции по стените на флакона, а не директно върху лиофилизиращия прах:
 - а. Флакон 20 mg: добавете 2,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
 - б. Флакон 30 mg: добавете 3,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
5. Бавно въртете всеки флакон, докато съдържанието се разтвори напълно. Оставете реконституирания(те) флакон(и) в покой за поне 1 минута, докато мехурчетата изчезнат. Не разклащайте флакона. Не излагайте на пряка слънчева светлина.
6. Проверете визуално разтвора за видими частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и без видими частици. Изхвърлете флаконите с видими частици или промяна на цвета.

Разтваряне в инфузионен сак

7. Изтеглете изчисленото количество на дозата реконституиран разтвор от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
8. Разрежете енфортумаб ведотин с едно от изброените: глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или Рингер лактат инжекционен разтвор. Размерът на инфузионния сак трябва да позволява да се побере достатъчно разтворител, за да се постигне крайна концентрация от 0,3 mg/ml до 4 mg/ml енфортумаб ведотин.

Разреденият разтвор за прилагане енфортумаб ведотин е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC), етилвинилацетат, полиолефин, като напр. полипропилен (PP), или инфузионни банки от полиетилен (PE), полиетилен терефталат, модифициран с гликол, и инфузионни системи от PVC с пластификатор (бис(2-етилхексил) фталат (DEHP) или трис(2-етилхексил) тримелитат (TOTM)), PE и с филтърни мембрани (размер на порите: 0,2-1,2 µm) от полиетерсулфон, поливинилиден дифлуорид или смесени целулозни естери.

9. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака. Не излагайте на пряка слънчева светлина.
10. Преди употреба проверете визуално инфузионния сак за видими частици или промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и без видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако се наблюдават видими частици или промяна на цвета.
11. Изхвърлете неизползваното количество, останало в еднодозовите флакони.

Приложение

12. Прилагайте инфузията в продължение на 30 минути през интравенозна система. Не прилагайте като интравенозна струйна или болус инжекция.

Не са наблюдавани несъвместимости на реконституирания разтвор със затворена система за трансфер на лекарства, съставена от акрилонитрил бутадиен стирен (ABS), акрил, активен въглен, етилен пропилен диен мономер, метакрилат ABS, поликарбонат, полиизопрен, полиоксиметилен, PP, силикон, неръждаема стомана, термопластичен еластомер.

13. Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
14. Препоръчва се по време на приложението да се използва вграден филтър или филтър за спринцовка (размер на порите: 0,2-1,2 μm , препоръчителни материали: полиетерсулфон, поливинилидин дифлуорид, смесени целулозни естери).

Изхвърляне

Radcev е само за еднократна употреба.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за енфортумаб ведотин, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за левкопения, гъбични инфекции и инфекции на пикочните пътища от клинични изпитвания и спонтанни съобщения, включващи случаи с близка времева връзка, отшумяване на реакцията след преустановяване на приложението на лекарството и появата ѝ отново след повторно приложение (за левкопения), PRAC счита, че причинно-следствена връзка между енфортумаб ведотин и левкопения, гъбични инфекции и инфекции на пикочните пътища, най-малкото е възможно да съществува. Продуктовата информация за продукти, съдържащи енфортумаб ведотин, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за енфортумаб ведотин CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) енфортумаб ведотин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.