

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Padcev 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Padcev 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Padcev 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 30 mg enfortumab vedotin.

Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg enfortumab vedotin.

Το enfortumab vedotin αποτελείται από ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG1-κ, συζευγμένο με τον παράγοντα αναστολής των μικροσωληνίσκων μονομεθυλο-αουριστατίνη E (MMAE), μέσω ενός συνδέτη μαλεϊμιδοκαπρόυλο-βαλίνης-κιτρουλλίνης που μπορεί να διασπασθεί με πρωτεάση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Padcev ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα και έναν αναστολέα του υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή του συνδέτη του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με το Padcev θα πρέπει να διενεργείται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. Διασφαλίστε καλή φλεβική πρόσβαση πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του enfortumab vedotin είναι 1,25 mg/kg (έως μέγιστη τιμή 125 mg για ασθενείς ≥ 100 kg), χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάρκεια 30 λεπτών κατά τις Ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών, έως την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Πίνακας 1. Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

	Επίπεδο δόσης
Δόση έναρξης	1,25 mg/kg έως 125 mg
Πρώτη μείωση δόσης	1,0 mg/kg έως 100 mg
Δεύτερη μείωση δόσης	0,75 mg/kg έως 75 mg
Τρίτη μείωση δόσης	0,5 mg/kg έως 50 mg

Τροποποιήσεις της δόσης

Πίνακας 2. Προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης και οριστική διακοπή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης*
Δερματικές αντιδράσεις	Πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ή πομφολυγώδεις βλάβες	Διακόψτε άμεσα και παραπέμψτε σε εξειδικευμένη φροντίδα.
	Επιβεβαιωμένο SJS ή TEN, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζον Βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά.
	Βαθμού 2 επιδείνωση Βαθμού 2 με πυρετό Βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none">• Διακόψτε έως ότου γίνει Βαθμού ≤ 1• Θα πρέπει να εξεταστεί η παραπομπή σε εξειδικευμένη φροντίδα• Συνεχίστε με το ίδιο επίπεδο δόσης ή εξετάστε τη μείωση της δόσης κατά ένα επίπεδο (βλ. Πίνακα 1)

Υπεργλυκαιμία	Γλυκόζη αίματος >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε έως ότου η αυξημένη γλυκόζη αίματος βελτιωθεί σε $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) • Συνεχίστε τη θεραπεία με το ίδιο επίπεδο δόσης
Περιφερική νευροπάθεια	Βαθμού 2	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε έως ότου γίνει Βαθμού ≤ 1 • Για την πρώτη εκδήλωση, συνεχίστε τη θεραπεία με το ίδιο επίπεδο δόσης • Για υποτροπή, διακόψτε έως ότου γίνει Βαθμού ≤ 1 και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1)
	Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε οριστικά.

*Η τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (Κοινά κριτήρια ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες Έκδοση 5.0, NCI-CTCAE v5.0) του National Cancer Institute (Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου) όπου ο Βαθμός 1 είναι ήπιας βαρύτητας, ο Βαθμός 2 είναι μέτριας βαρύτητας, ο Βαθμός 3 είναι μεγάλης βαρύτητας και ο Βαθμός 4 είναι απειλητικός για τη ζωή

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια [κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) >60–90 ml/min], μέτρια (CrCL 30–60 ml/min) ή σοβαρή (CrCL 15–30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Το enfortumab vedotin δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCL <15 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη 1 έως $1,5 \times$ άνω όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN) και οποιαδήποτε AST ή ολική χολερυθρίνη \leq ULN και AST > ULN]. Το enfortumab vedotin έχει αξιολογηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν έχει εξεταστεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του enfortumab vedotin στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού ουροθηλιακού καρκίνου.

Τρόπος χορήγησης

Το Padcevan προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάρκεια 30 λεπτών. Το enfortumab vedotin δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Δερματικές αντιδράσεις

Οι δερματικές αντιδράσεις σχετίζονται με το enfortumab vedotin ως αποτέλεσμα της δέσμευσης του enfortumab vedotin με τη Νεκτίνη-4 που εκφράζεται στο δέρμα. Ο πυρετός ή τα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι μιας σοβαρής δερματικής αντίδρασης και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται, εάν αυτό συμβεί.

Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, κυρίως κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin, κυρίως κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας, έχουν επίσης εκδηλωθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, περιλαμβανομένων του SJS και της TEN, με θανατηφόρο έκβαση. Σε κλινικές δοκιμές, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 0,6 μήνες (εύρος: 0,1 έως 6,4).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται από τον πρώτο κύκλο και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για δερματικές αντιδράσεις. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπείας, όπως τοπικά κορτικοστεροειδή και αντιισταμινικά, για δερματικές αντιδράσεις ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Για πιθανολογούμενο SJS ή TEN, ή σε περίπτωση εμφάνισης πομφολυγώδων βλαβών, διακόψτε τη χορήγηση της θεραπείας άμεσα και παραπέμψτε σε εξειδικευμένη φροντίδα. Η ιστολογική επιβεβαίωση, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης πολλαπλών βιοψιών, είναι κρίσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση, καθώς η διάγνωση και η παρέμβαση μπορούν να βελτιώσουν την πρόγνωση. Διακόψτε οριστικά το Padcevan για επιβεβαιωμένο SJS ή TEN, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Για Βαθμού 2 επιδείνωση, Βαθμού 2 με πυρετό ή δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου επιτευχθεί ο Βαθμός ≤ 1 και θα πρέπει να

εξεταστεί η παραπομπή σε εξειδικευμένη φροντίδα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης ή να εξεταστεί η μείωση της δόσης κατά ένα επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπεργλυκαιμία

Σε ασθενείς με και χωρίς προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin παρουσιάστηκε υπεργλυκαιμία και διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων και θανατηφόρων συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8).

Η υπεργλυκαιμία παρουσιάστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπεργλυκαιμία ή υψηλό δείκτη μάζας σώματος ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Οι ασθενείς με $\text{HbA1c} \geq 8\%$ κατά την αρχική αξιολόγηση αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη χορήγηση και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά, σε ασθενείς που πάσχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη ή υπεργλυκαιμία. Εάν η γλυκόζη αίματος είναι αυξημένη $>13,9 \text{ mmol/l}$ ($>250 \text{ mg/dl}$), το Padcev θα πρέπει να διακοπεί έως ότου η γλυκόζη αίματος μειωθεί σε $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) και χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιφερική νευροπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια, ιδιαίτερα περιφερική αισθητική νευροπάθεια, έχει παρουσιαστεί με το enfortumab vedotin, περιλαμβανομένων αντιδράσεων Βαθμού ≥ 3 (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα περιφερική νευροπάθεια Βαθμού ≥ 2 αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα νέας ή επιδεινούμενης περιφερικής νευροπάθειας, καθώς οι ασθενείς αυτοί μπορεί να απαιτούν καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης του enfortumab vedotin (βλ. Πίνακα 1). Το Padcev θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού ≥ 3 (βλ. παράγραφο 4.2).

Οφθαλμικές διαταραχές

Οφθαλμικές διαταραχές, κυρίως ξηροφθαλμία, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για οφθαλμικές διαταραχές. Εξετάστε τη χορήγηση τεχνητών δακρύων για την προφύλαξη από την ξηροφθαλμία και την παραπομπή για οφθαλμολογική αξιολόγηση σε περίπτωση κατά την οποία τα οφθαλμικά συμπτώματα δεν υποχωρούν ή επιδεινώνονται.

Εξαγγείωση στο σημείο έγχυσης

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες συνέβη εξαγγείωση κατά τη χορήγηση του enfortumab vedotin παρατηρήθηκε βλάβη του δέρματος και των μαλακών ιστών (βλ. παράγραφο 4.8). Διασφαλίστε καλή φλεβική πρόσβαση πριν από την έναρξη του Padcev και παρακολουθήστε για πιθανή εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης κατά τη χορήγηση. Εάν παρουσιαστεί εξαγγείωση, διακόψτε την έγχυση και παρακολουθήστε για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Εμβρυϊκή τοξικότητα και αντισύλληψη

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο στο έμβryo (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να διενεργούν τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας με enfortumab vedotin, να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με

enfortumab vedotin συνιστάται να μην κάνουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 9 μήνες έπειτα από την τελευταία δόση του Padcev.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το enfortumab vedotin. Η συγχορήγηση enfortumab vedotin και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (υποστρώματα), δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο enfortumab vedotin

Αναστολείς, υποστρώματα ή επαγωγείς του CYP3A4

Με βάση τη μελέτη μοντέλου φαρμακοκινητικής βασισμένη στη φυσιολογία (PBPK), η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin με κετοконаζόλη (συνδυασμός αναστολέα της P-gp και ισχυρού αναστολέα του CYP3A) προβλέπεται να αυξήσει τη C_{max} του μη συζευγμένου MMAE και την έκθεση στο AUC σε μικρό βαθμό, χωρίς μεταβολή της έκθεσης στο ADC. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορηγούμενης θεραπείας με αναστολείς του CYP3A4. Οι ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μοσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη) θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας.

Το μη συζευγμένο MMAE δεν προβλέπεται να μεταβάλλει την AUC των συγχορηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη).

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)] μπορεί να μειώσουν την έκθεση του μη συζευγμένου MMAE σε μέτριο βαθμό (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Συνιστάται η διενέργεια τεστ εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με enfortumab vedotin συνιστάται να μην κάνουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 9 μήνες έπειτα από την τελευταία δόση του Padcev.

Κύηση

Το Padcev μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, με βάση ευρήματα από μελέτες σε ζώα. Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε θηλυκούς αρουραίους κατέδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του enfortumab vedotin οδήγησε σε μειωμένους αριθμούς βιώσιμων εμβρύων, μειωμένος αριθμός απογόνων και αυξημένες πρώιμες απορροφήσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Το Padcev δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το enfortumab vedotin απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Padcev και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Σε αρουραίους η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων enfortumab vedotin, οδήγησε σε τοξικότητα στους όρχεις και μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην ανδρική γονιμότητα. Το MMAE έχει καταδειχθεί ότι έχει ανευγενικές ιδιότητες (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν συνιστάται να καταψύξουν και να αποθηκεύσουν δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του Padcev στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Padcev δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το enfortumab vedotin ήταν αλωπεκία (48,8%), κόπωση (46,8%), μειωμένη όρεξη (44,9%), περιφερική αισθητική νευροπάθεια (38,7%), διάρροια (37,6%), ναυτία (36%), κνησμός (33,4%), δυσγευσία (29,9%), αναιμία (26,5%), σωματικό βάρος μειωμένο (23,4%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (22,9%), ξηροδερμία (21,6%), έμετος (18,4%), ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (15,3%), υπεργλυκαιμία, (13,1%), ξηροφθαλμία (12,8%), αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη (12,1%) και εξάνθημα (10,4%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (2%) και υπεργλυκαιμία (2%). Το εννιά τοις εκατό των ασθενών διέκοψε οριστικά το enfortumab vedotin εξαιτίας της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ($\geq 2\%$) που οδήγησε σε διακοπή της δόσης ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (4%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης εμφανίστηκαν στο 44% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν περιφερική αισθητική νευροπάθεια (15%), κόπωση (7%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (4%), ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (4%), αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη (4%), αναιμία (3%), διάρροια (3%) και υπεργλυκαιμία (3%). Το τριάντα τοις εκατό των ασθενών χρειάστηκαν μείωση της δόσης λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (10%), η κόπωση (5%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (4%) και η μειωμένη όρεξη (2%).

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 680 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο που λάμβαναν 1,25 mg/kg τις Ημέρες 1,

8 και 15 εντός κύκλου 28 ημερών σε κλινικές μελέτες (βλ. Πίνακα 3). Οι ασθενείς εκτέθηκαν στο enfortumab vedotin για διάμεση διάρκεια 4,7 μηνών (εύρος: 0,3 έως 34,8 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες παρατίθενται σε αυτή την παράγραφο ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σε σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Αναιμία
Μη γνωστές ¹	Ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία, μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσγευσία
Συχνές	Νευροπάθεια περιφερική, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, παραισθησία, υπαισθησία, διαταραχές βάδισης, μυϊκή αδυναμία
Όχι συχνές	Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, νευροτοξικότητα, κινητική δυσλειτουργία, δυσαισθησία, μυϊκή ατροφία, νευραλγία, παράλυση περονιαίου νεύρου, απώλεια αισθητικότητας, αίσθηση καύσου του δέρματος, αίσθηση καύσου
Οφθαλμικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Ξηροφθαλμία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Διάρροια, έμετος, ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Αλωπεκία, κνησμός, εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, ξηροδερμία
Συχνές	Φαρμακευτικό εξάνθημα, απολέπιση δέρματος, επιπεφυκίτιδα, δερματίτιδα πομφολυγώδης, φλύκταινες, στοματίτιδα, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φυσαλιδώδες
Όχι συχνές	Δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πεμφιγοειδές, εξάνθημα κηλιδοφυσαλιδώδες, δερματίτιδα,

	δερματίτιδα αλλεργική, δερματίτιδα από επαφή, παράτριμμα, ερεθισμός δέρματος, δερματίτιδα από στάση, φλύκταινα με αιματηρό υγρό
Μη γνωστές ¹	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, επιδερμική νέκρωση, εκτεταμένο φαρμακευτικό λειχηνοειδές εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κόπωση
Συχνές	Εξαγγείωση στο σημείο έγχυσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη, ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο

¹Με βάση την εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά παγκοσμίως.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανοσογονικότητα

Συνολικά 590 ασθενείς ελέγχθηκαν για ανοσογονικότητα με το enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. 15 ασθενείς επιβεβαιώθηκε ότι ήταν θετικοί κατά την αρχική αξιολόγηση για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) και στους ασθενείς που ήταν αρνητικοί κατά την αρχική αξιολόγηση (N=575), συνολικά 16 ασθενείς (2,8%) ήταν θετικοί μετά από την αρχική αξιολόγηση (13 παροδικά και 3 μόνιμα). Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών με αντισώματα έναντι του Padcev, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την πιθανή επίδραση της ανοσογονικότητας στην αποτελεσματικότητα, στην ασφάλεια ή στη φαρμακοκινητική.

Δερματικές αντιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, οι δερματικές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν σε 55% (375) από τους 680 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Σοβαρές (Βαθμού 3 ή 4) δερματικές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν σε 13% (85) από τους ασθενείς και η πλειονότητα αυτών των αντιδράσεων περιλάμβανε κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα ή φαρμακευτικό εξάνθημα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 0,62 μήνες (εύρος: 0,1 έως 6,4 μήνες). Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 3,8% (26) των ασθενών.

Στην κλινική μελέτη EV-201 (N=214), από τους ασθενείς που παρουσίασαν δερματικές αντιδράσεις, 75% είχαν πλήρη υποχώρηση και 14% είχαν μερική βελτίωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπεργλυκαιμία

Σε κλινικές μελέτες, υπεργλυκαιμία (γλυκόζη αίματος >13,9 mmol/l) παρουσιάστηκε σε 14% (98) από τους 680 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Σοβαρά συμβάντα υπεργλυκαιμίας σημειώθηκαν στο 2,2% των ασθενών, 7% των ασθενών ανέπτυξαν σοβαρή υπεργλυκαιμία (Βαθμού 3-4) και 0,3% των ασθενών παρουσίασαν θανατηφόρα συμβάντα, ένα συμβάν με υπεργλυκαιμία και ένα με διαβητική κετοξέωση. Η επίπτωση υπεργλυκαιμίας Βαθμού 3-4 ήταν σταθερά αυξημένη σε ασθενείς με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και σε ασθενείς με

υψηλότερη αιμοσφαιρίνη A1C (HbA1c) κατά την έναρξη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη υπεργλυκαιμίας ήταν 0,6 μήνες (εύρος: 0,1 έως 20,3).

Στην κλινική μελέτη EV-201 (N=214), κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης, το 61% των ασθενών είχε πλήρη υποχώρηση και το 19% των ασθενών είχε μερική βελτίωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιφερική νευροπάθεια

Σε κλινικές μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια παρουσιάστηκε σε 52% (352) από τους 680 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Τέσσερα τοις εκατό των ασθενών παρουσίασαν σοβαρή (Βαθμού 3-4) περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένων αισθητηριακών και κινητικών συμβάντων. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη Βαθμού ≥ 2 ήταν 4,6 μήνες (εύρος: 0,1 έως 15,8).

Στην κλινική μελέτη EV-201 (N=214), κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης, το 19% των ασθενών είχε πλήρη υποχώρηση και το 39% των ασθενών είχε μερική βελτίωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οφθαλμικές διαταραχές

Σε κλινικές μελέτες, το 30% των ασθενών εμφάνισαν ξηροφθαλμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Η θεραπεία διακόπηκε στο 1,3% των ασθενών και το 0,1% των ασθενών διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία λόγω ξηροφθαλμίας. Σοβαρή (Βαθμού 3) ξηροφθαλμία εμφανίστηκε μόνο σε 3 ασθενείς (0,4%). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της ξηροφθαλμίας ήταν 1,7 μήνες (εύρος: 0 έως 19,1 μήνες) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με enfortumab vedotin. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία όπως απαιτείται, λαμβανομένου υπόψη του χρόνου ημιζωής του ADC (3,6 ημέρες) και του MMAE (2,6 ημέρες).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FX13

Μηχανισμός δράσης

Το enfortumab vedotin είναι μια συζευγμένη ένωση αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που στοχεύει στη Νεκτίνη-4, μια πρωτεΐνη συγκόλλησης που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων του καρκίνου του ουροθηλίου. Αποτελείται από ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG1-κ, συζευγμένο με τον παράγοντα αναστολής μικροσωληνίσκων MMAE, μέσω ενός συνδέτη μαλεϊμιδοκαπρόυλο-βαλίνης-κιτρουλλίνης που μπορεί να διασπαστεί με πρωτεάση. Μη κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αντικαρκινική δράση του enfortumab vedotin οφείλεται στη δέσμευση του ADC σε κύτταρα που εκφράζουν τη Νεκτίνη-4, την οποία ακολουθεί η είσοδος του συμπλέγματος ADC-Νεκτίνης-4 στο εσωτερικό του κυττάρου και η απελευθέρωση του MMAE μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης. Η απελευθέρωση του MMAE αποδιοργανώνει το δίκτυο μικροσωληνίσκων μέσα στο κύτταρο, οδηγώντας κατά συνέπεια σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου και σε κυτταρικό θάνατο με απόπτωση. Το MMAE που απελευθερώνεται από τα κύτταρα στα οποία στοχεύει το enfortumab vedotin μπορεί να διαχυθεί σε γειτονικά κύτταρα με χαμηλή έκφραση σε Νεκτίνη-4 οδηγώντας σε κυτταροτοξικό κυτταρικό θάνατο.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη συνιστώμενη δόση 1,25 mg/kg, το enfortumab vedotin δεν παρέτεινε το μέσο διάστημα QTc σε κλινικά σημαντικό βαθμό με βάση δεδομένα ΗΚΓ από μια μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεταστατικός ουροθηλιακός καρκίνος

EV-301

Η αποτελεσματικότητα του Padcev αξιολογήθηκε στη μελέτη EV-301, μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, στην οποία εντάχθηκαν 608 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα και αναστολέα υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) ή συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) [τα PFS και ORR αξιολογήθηκαν με την εκτίμηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα RECIST v1.1]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε enfortumab vedotin 1,25 mg/kg κατά τις Ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών, είτε μία από τις ακόλουθες χημειοθεραπείες, σύμφωνα με απόφαση του ερευνητή: δοσεταξέλη 75 mg/m² (38%), πακλιταξέλη 175 mg/m² (36%) ή βινφλουνίνη 320 mg/m² (25%) κατά την Ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών.

Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη εάν είχαν ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, εξελισσόμενη αισθητική ή κινητική νευροπάθεια Βαθμού ≥ 2 , γνωστό ιστορικό λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV 1 ή 2), ενεργό ηπατίτιδα Β ή C, ή μη ελεγχόμενο διαβήτη, όπως ορίζεται από HbA1c $\geq 8\%$ ή HbA1c $\geq 7\%$ με σχετιζόμενα συμπτώματα διαβήτη.

Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος: 30 έως 88 ετών), 77% ήταν άνδρες και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν λευκοί (52%) ή Ασιάτες (33%). Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση

λειτουργικότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG) 0 (40%) ή 1 (60%). Το ενενήντα πέντε τοις εκατό (95%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο και το 5% είχαν τοπικά προχωρημένη νόσο. Ογδόντα τοις εκατό των ασθενών είχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, περιλαμβανομένου 31% με ηπατικές μεταστάσεις. Εβδομήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν ιστολογικά χαρακτηριστικά ουροθηλιακού καρκινώματος/καρκινώματος μεταβατικών κυττάρων (TCC), το 14% είχαν καρκίνωμα μεταβατικών κυττάρων σε συνδυασμό με κύτταρα άλλων ιστολογικών χαρακτηριστικών, και περίπου το 10% είχαν άλλες ιστολογικές παραλλαγές. Συνολικά 76 (13%) ασθενείς έλαβαν ≥ 3 γραμμές προηγούμενης συστηματικής θεραπείας. Πενήντα δύο τοις εκατό (314) των ασθενών έλαβαν προηγούμενο αναστολέα PD-1, 47% (284) έλαβαν προηγούμενο αναστολέα PD-L1 και ένα πρόσθετο 1% (9) των ασθενών έλαβαν και τους δύο αναστολείς PD-1 και PD-L1. Μόνο 18% (111) των ασθενών παρουσίασαν ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα PD-1 ή PD-L1. Εξήντα-τρία τοις εκατό (383) των ασθενών έλαβαν προηγούμενα σχήματα με βάση την σισπλατίνη, 26% (159) έλαβαν προηγούμενα σχήματα με βάση την καρβοπλατίνη, ενώ ένα πρόσθετο 11% (65) έλαβαν σχήματα με βάση και την σισπλατίνη και την καρβοπλατίνη.

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα στοιχεία αποτελεσματικότητας της μελέτης EV-301, μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 11,1 μηνών (95% CI: 10,6 έως 11,6).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στη μελέτη EV-301

Καταληκτικό σημείο	Padcev N=301	Χημειοθεραπεία N=307
Συνολική επιβίωση		
Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,702 (0,556, 0,886)	
Μονόπλευρη τιμή p	0,00142*	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου[†]		
Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)	201 (66,8)	231 (75,2)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,615 (0,505, 0,748)	
Μονόπλευρη τιμή p	<0,00001 [‡]	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95% CI)	40,6 (35,0, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
Μονόπλευρη τιμή p	<0,001 [§]	
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (%)	4,9	2,7
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (%)	35,8	15,2
Διάρκεια ανταπόκρισης στα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση		
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	7,4 (5,6, 9,5)	8,1 (5,7, 9,6)

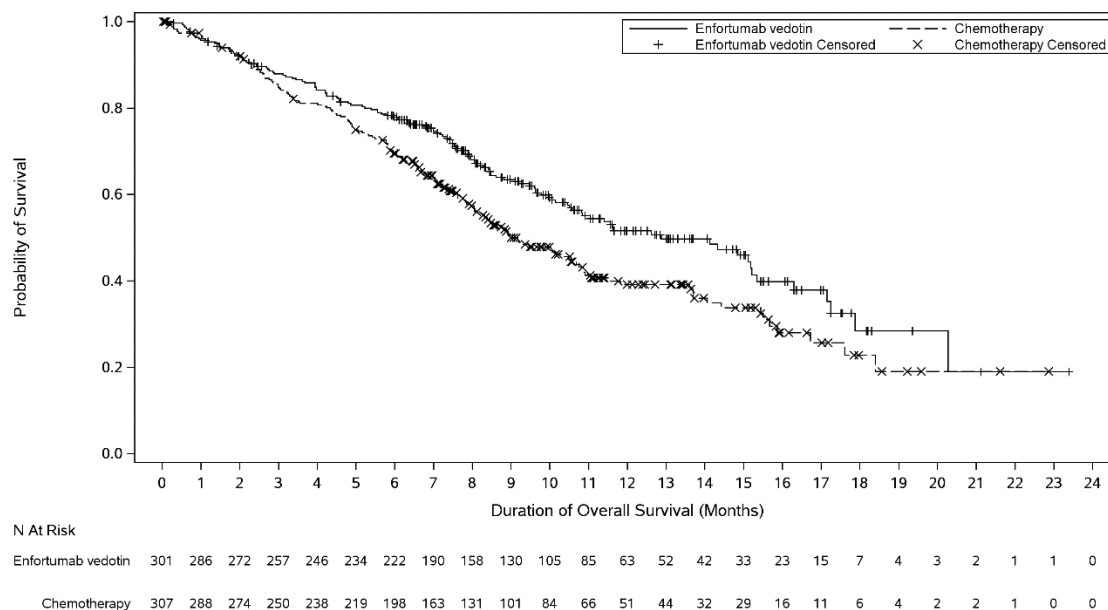
*προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας = 0,00679, μονόπλευρο (προσαρμοσμένο σύμφωνα με τους παρατηρούμενους θανάτους 301 ασθενών)

[†]αξιολογήθηκε με εκτίμηση από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v. 1.1

[‡]προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας = 0,02189, μονόπλευρο (προσαρμοσμένο σύμφωνα με παρατηρούμενα συμβάντα PFS1 432 ασθενών)

‡προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας = 0,025, μονόπλευρο (προσαρμοσμένο σύμφωνα με κλάσμα 100% των πληροφοριών)

Εικόνα 1. Διάγραμμα συνολικής επιβίωσης Kaplan Meier



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με enfortumab vedotin σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον ουροθηλιακό καρκίνο (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η εκτιμώμενη μέση τιμή του όγκου κατανομής του ADC σε σταθερή κατάσταση ήταν 12,8 L μετά από χορήγηση 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. *In vitro*, η δέσμευση του MMAE στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κυμαινόταν από 68% έως 82%. Το MMAE δεν ήταν πιθανό να εκτοπίσει ή να εκτοπιστεί από φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή δέσμευση στις πρωτεΐνες. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το MMAE είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Βιομετασχηματισμός

Ένα μικρό κλάσμα του MMAE που απελευθερώνεται από το enfortumab vedotin μεταβολίζεται. Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός του MMAE πραγματοποιείται κυρίως μέσω οξείδωσης από το CYP3A4.

Αποβολή

Η μέση κάθαρση του ADC και του μη συζευγμένου MMAE σε ασθενείς ήταν 0,11 L/h και 2,11 L/h, αντίστοιχα. Η αποβολή του ADC παρουσίασε πολυεκθετική μείωση με χρόνο ημιζωής 3,6 ημερών.

Η αποβολή του MMAE φαίνεται ότι περιορίζεται από τον ρυθμό απελευθέρωσής του από το enfortumab vedotin. Η αποβολή του MMAE παρουσίασε πολυεκτητική μείωση με χρόνο ημιζωής 2,6 ημερών.

Απέκκριση

Το MMAE απεκκρίνεται κυρίως στα κόπρανα και σε ένα μικρότερο ποσοστό στα ούρα. Μετά από εφάπαξ δόση άλλου ADC που περιείχε MMAE, περίπου το 24% της συνολικής χορηγηθείσας ποσότητας του MMAE ανακτήθηκε στα κόπρανα και τα ούρα ως αμετάβλητο MMAE στη διάρκεια 1 εβδομάδας. Η πλειονότητα του ανακτηθέντος MMAE απεκκρίθηκε στα κόπρανα (72%). Παρόμοιο προφίλ απέκκρισης αναμένεται για το MMAE μετά από τη χορήγηση του enfortumab vedotin.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι η ηλικία [εύρος: 24 έως 90 ετών, 60% (450/748) >65 ετών, 19% (143/748) >75 ετών] δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του enfortumab vedotin.

Φυλή και φύλο

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η φυλή [69% (519/748) λευκοί, 21% (158/748) Ασιάτες, 1% (10/748) μαύροι και 8% (61/748) άλλο ή μη γνωστό] και το φύλο [73% (544/748) άνδρες] δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του enfortumab vedotin.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του ADC και του μη συζευγμένου MMAE αξιολογήθηκε μετά τη χορήγηση 1,25 mg/kg enfortumab vedotin σε ασθενείς με ήπια (CrCL >60–90 ml/min, N=272), μέτρια (CrCL 30–60 ml/min, n=315) και σοβαρή (CrCL 15–<30 ml/min, N=25) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση AUC του ADC ή του μη συζευγμένου MMAE σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το enfortumab vedotin δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCL < 15 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση του ADC, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση κατά 37% του μη συζευγμένου MMAE AUC σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη 1 έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST ή ολική χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN, N=65), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το enfortumab vedotin έχει μελετηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (n=3) και δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της μέτριας ή της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη >1,5 x ULN και οποιαδήποτε AST) ή της μεταμόσχευσης ήπατος στην φαρμακοκινητική του ADC ή του μη συζευγμένου MMAE δεν είναι γνωστή.

Προβλέψεις μοντέλου φαρμακοκινητικής με βάση τη φυσιολογία

Η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin με κετοκοναζόλη (συνδυασμός αναστολέα της P-gp και ισχυρού αναστολέα του CYP3A) προβλέπεται να αυξήσει τη C_{max} του μη συζευγμένου MMAE και την έκθεση στην AUC σε μικρό βαθμό, χωρίς μεταβολή της έκθεσης στο ADC.

Η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin με ριφαμίνη (συνδυασμός επαγωγέα της P-gp και ισχυρού επαγωγέα του CYP3A) προβλέπεται να μειώσει τη C_{max} του μη συζευγμένου MMAE και την έκθεση στην AUC σε μέτριο βαθμό, χωρίς μεταβολή της έκθεσης στο ADC. Η πλήρης επίδραση της ριφαμίνης στο C_{max} του MMAE ενδέχεται να υποτιμηθεί στο μοντέλο φαρμακοκινητικής με βάση τη φυσιολογία (PBPK).

Η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin αναμένεται να μην επηρεάσει την έκθεση στη μιδαζολάμη (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A). *In vitro* μελέτες που χρησιμοποίησαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι το MMAE αναστέλλει το CYP3A4/5, αλλά όχι άλλες ισομορφές του CYP450. Το MMAE δεν προκάλεσε επαγωγή σε μείζονα ένζυμα του CYP450 στα ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα.

In vitro μελέτες

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι το MMAE είναι υπόστρωμα και όχι αναστολέας της μεταφορικής πρωτεΐνης εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp). *In vitro* μελέτες έχουν προσδιορίσει ότι το MMAE δεν είναι υπόστρωμα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα (MRP2), του μεταφορικού πολυπεπτιδίου οργανικού ανιόντος 1B1 ή 1B3 (OATP1B1 ή OATP1B3), του μεταφορέα οργανικού κατιόντος 2 (OCT2) ή του μεταφορέα οργανικού ανιόντος 1 ή 3 (OAT1 ή OAT3). Το MMAE δεν ήταν αναστολέας της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP), της P-gp, των BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ή του OATP1B3 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν ότι το MMAE δεν είχε διακριτό γονοτοξικό δυναμικό σε έλεγχο αντίστροφης μετάλλαξης (Ames test) ή σε προσδιορισμό μετάλλαξης L5178Y TK+/- λεμφώματος ποντικών. Το MMAE προκάλεσε επαγωγή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε έλεγχο μικροπυρήνων σε αρουραίους, το οποίο είναι συμβατό με τη φαρμακολογική δράση των παραγόντων που προκαλούν αποδιοργάνωση των μικροσωληνίσκων.

Παρατηρήθηκαν δερματικές βλάβες σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους (4 και 13 εβδομάδων) και σε πιθήκους (4 εβδομάδων). Οι αλλαγές του δέρματος ήταν πλήρως αναστρέψιμες στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης 6 εβδομάδων.

Η υπεργλυκαιμία που αναφέρεται στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας τόσο σε αρουραίους όσο και σε πιθήκους και δεν υπήρχαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στο πάγκρεας σε κανένα από τα δύο είδη.

Παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα (μείωση του μεγέθους των απογόνων ή πλήρης απώλεια των απογόνων) και η μείωση του αριθμού των απογόνων αντιπροσωπευόταν από μια αύξηση σε πρώιμες

προσορήσεις. Το μέσο σωματικό βάρος των εμβρύων που επιβίωσαν στο επίπεδο δόσης 2 mg/kg ήταν μειωμένο σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου.

Οι σκελετικές παραλλαγές του εμβρύου που σχετίζονταν με το enfortumab vedotin θεωρήθηκαν ως καθυστερήσεις της ανάπτυξης. Μια δόση των 2 mg/kg (περίπου παρόμοια με την έκθεση στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο) προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα, θανατηφόρο επίπτωση στο έμβρυο και δομικές παραμορφώσεις μεταξύ των οποίων λαπαροσχιστία, παθολογικά συστραμμένο πίσω άκρο, απουσία πρόσθιου πέλματος, ανώμαλη θέση εσωτερικών οργάνων και συντηγμένο αυχενικό τόξο. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν σκελετικές ανωμαλίες (ασύμμετρα, συντηγμένα, πλήρως οστεοποιημένα και παραμορφωμένα στερνίδια, παραμορφωμένο αυχενικό τόξο και μονόπλευρη οστεοποίηση των θωρακικών κέντρων) και μειωμένο βάρος του εμβρύου.

Η τοξικότητα των όρχεων που παρατηρήθηκε, μόνο σε αρουραίους, αναστράφηκε μερικώς έως το τέλος της περιόδου ανάρρωσης 24 εβδομάδων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Τρεχαλόζη διυδρική
Πολυσορβικό 20

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Ανασυσταμένο διάλυμα στο φιαλίδιο

Από μικροβιολογικής άποψης, μετά την ανασύσταση, το διάλυμα από το(α) φιαλίδιο(α) θα πρέπει να προστεθεί αμέσως στον ασκό έγχυσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση των φιαλιδίων που έχουν ανασυσταθεί αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις έως και 24 ώρες σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C. Μην καταψύχετε.

Αραιωμένο διάλυμα χορήγησης δόσης στον ασκό έγχυσης

Από μικροβιολογικής άποψης, μετά την αραιώση στον ασκό έγχυσης, το αραιωμένο διάλυμα μέσα στον ασκό πρέπει να χορηγείται στον ασθενή αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος χορήγησης δόσης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 16 ώρες σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης. Μην καταψύχετε.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Padceen φιαλίδιο 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I 10 ml με γκρι ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, σφράγιση αλουμινίου 20 mm με πράσινο δακτύλιο και πράσινο καπάκι. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Padceen φιαλίδιο 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I 10 ml με γκρι ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, σφράγιση αλουμινίου 20 mm με ασημένιο δακτύλιο και κίτρινο καπάκι. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες για την παρασκευή και τη χορήγηση

Ανασύσταση σε φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

1. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ορθό χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.
2. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την προετοιμασία των διαλυμάτων χορήγησης δόσης.
3. Υπολογίστε τη συνιστώμενη δόση με βάση το βάρος του ασθενούς για να καθορίσετε τον αριθμό και την περιεκτικότητα (20 mg ή 30 mg) των φιαλιδίων που απαιτούνται.
4. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο ως ακολούθως και, εάν είναι εφικτό, κατευθύνετε τη ροή του στείρου ύδωρ για ενέσιμα προς τα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι:
 - a. Φιαλίδιο των 20 mg: Προσθέστε 2,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. Φιαλίδιο των 30 mg: Προσθέστε 3,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Περιδινήστε αργά κάθε φιαλίδιο, έως ότου το περιεχόμενο διαλυθεί πλήρως. Αφήστε το(α) ανασυσταθέν φιαλίδιο(α) να καθιζάνει για τουλάχιστον 1 λεπτό, έως ότου εξαφανιστούν όλες οι φυσαλίδες. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
6. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε κάθε φιαλίδιο με ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

Αραιώση στον ασκό έγχυσης

7. Αναρροφήστε την υπολογισμένη ποσότητα της δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετέ την στον ασκό έγχυσης.
8. Αραιώστε το enfortumab vedotin με δεξτρόζη 50 mg/ml (5%), διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα Lactated Ringer's. Το μέγεθος του ασκού έγχυσης θα πρέπει να επιτρέπει τη χορήγηση αρκετής ποσότητας διαλυτικού ώστε να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 0,3 mg/ml έως 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Το αραιωμένο διάλυμα χορήγησης δόσης του enfortumab vedotin είναι συμβατό με τους ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), οξικό αιθυλικό βινύλιο, πολυολεφίνη όπως πολυπροπυλένιο (PP) ή ενδοφλέβιες φιάλες που αποτελούνται από πολυαιθυλένιο (PE), τετραφθαλικό πολυαιθυλένιο τροποποιημένο με γλυκόλη και σετ έγχυσης που αποτελούνται από PVC με πλαστικοποιητή είτε (δισ(2-αιθυλοεξυλο) φθαλικό (DEHP) είτε τριμελλιτικό τρις(2-αιθυλοεξυλο) (TOTM)), PE και με διηθητικές μεμβράνες (μέγεθος πόρων: 0,2-1,2 μm) που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο ή μικτούς εστέρες κυτταρίνης.

9. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας με ήπιες κινήσεις. Μην ανακινείτε τον ασκό.
10. Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε οπτικά τον ασκό έγχυσης για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων ή αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε τον ασκό έγχυσης εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό.
11. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που παραμένει στα φιαλίδια εφάπαξ δόσης.

Χορήγηση

12. Χορηγήστε με βραδεία έγχυση διάρκειας 30 λεπτών από μια ενδοφλέβια γραμμή. Μην χορηγείτε ως ταχεία ενδοφλέβια ή bolus έγχυση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με συσκευή μεταφοράς κλειστού συστήματος που αποτελείται από ακρυλονιτριλικό βουταδιένιο στυρόλιο (ABS), ακρυλικό, ενεργό άνθρακα, μονομερές αιθυλενίου προπυλενίου διενίου, μεθακρυλικό ABS, πολυανθρακικό, πολυισοπρένιο, πολυοξυμεθυλένιο, PP, σιλικόνη, ανοξειδωτο χάλυβα, θερμοπλαστικό ελαστομερές για ανασυσταμένο διάλυμα.

13. Μην συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα από την ίδια γραμμή έγχυσης.
14. Κατά τη χορήγηση συνιστάται η χρήση ενσωματωμένων φίλτρων ή φίλτρων σύριγγας (πορώδες: 0,2-1,2 μm, συνιστώμενα υλικά: πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο, μικτοί εστέρες κυτταρίνης).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1615/001

EU/1/21/1615/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

– Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

– Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του Padcevan σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Padcevan θα διατίθεται στην αγορά, θα παρέχονται τα ακόλουθα υλικά στους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Padcevan:

Πακέτο πληροφοριών ασθενούς:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Κάρτα ασθενούς

Ο Κάρτα ασθενούς:

- Πληροφορίες για ασθενείς ότι η θεραπεία με Padcevan μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων όπως SJS, TEN ή άλλα σοβαρά εξανθήματα.
- Περιγραφή των συμπτωμάτων δερματικών αντιδράσεων και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής δερματικής αντίδρασης.
- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρακολουθούν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, ακόμη και σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Padcevan.
- Στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού που έχει συνταγογραφήσει το Padcevan.

Πρέπει να τον συνοδεύει διαρκώς και να επιδεικνύεται σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να παρέχει μια κάρτα ασθενούς σε κάθε συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PADCEV 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
enfortumab vedotin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει: 20 mg enfortumab vedotin
Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg enfortumab vedotin

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική και πολυσορβικό 20

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Μην ανακινείτε.
Για μία χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1615/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PADCEV 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
enfortumab vedotin
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mg/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PADCEV 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
enfortumab vedotin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει: 30 mg enfortumab vedotin.
Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg enfortumab vedotin

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική και πολυσορβικό 20

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Μην ανακινείτε.
Για μία χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1615/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

PADCEV 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
enfortumab vedotin
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραιώση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mg/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΡΤΑΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Να έχετε **πάντοτε** μαζί σας αυτή την κάρτα, ειδικά όταν ταξιδεύετε ή όταν επισκέπτεστε άλλον ιατρό.
- Βεβαιωθείτε ότι επιδεικνύετε αυτή την κάρτα σε οποιονδήποτε ιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο για οποιαδήποτε ιατρική θεραπεία ή σε οποιαδήποτε επίσκεψη στο νοσοκομείο ή την κλινική.
- Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε **αμέσως** με τον ιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ιδίως εκείνες που αναφέρονται σε αυτήν την κάρτα.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Το PadceV μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και άλλα σοβαρά εξανθήματα, όπως εκτεταμένο φαρμακευτικό λειχηνοειδές εξάνθημα).

Μιλήστε αμέσως με τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- εξάνθημα ή κνησμός που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή επανέρχεται μετά τη θεραπεία,
- δερματικές φουσκάλες ή ξεφλούδισμα,
- επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή τη μύτη, το λαιμό ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων,
- πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη,
- ή πρησμένους λεμφαδένες.

Αυτά μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής δερματικής αντίδρασης που μπορεί να συμβεί κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Εάν παρουσιαστεί, ο ιατρός σας θα σας παρακολουθήσει και μπορεί να σας δώσει φάρμακο για τη θεραπεία της πάθησης του δέρματός σας. Μπορεί να διακόψει προσωρινά ή να σταματήσει τη θεραπεία εάν επιδεινωθεί η δερματική σας αντίδραση. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον ιατρό σας.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΠΑΡΟΧΟΥΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

- Αυτός ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με PadceV (enfortumab vedotin), το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των SJS και TEN (κυρίως κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας).
- Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα ή κνησμό που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή επανεμφανίζεται μετά τη θεραπεία, δερματικές φουσκάλες ή ξεφλούδισμα, επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή τη μύτη, το λαιμό ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων, πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ή διογκωμένους λεμφαδένες.
- Ο πυρετός ή τα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι δερματικής αντίδρασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ξεκινώντας από τον πρώτο κύκλο και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για δερματικές αντιδράσεις. Χρήση για τοπικά κορτικοστεροειδή/αντιισταμινικά μπορούν να ληφθούν υπόψη για ήπιες έως μέτριες δερματικές αντιδράσεις.
- Εάν υπάρχει υποψία SJS ή TEN ή εάν εμφανιστούν πομφολυγώδεις βλάβες, διακόψτε **αμέσως** τη θεραπεία και παραπέμψτε για εξειδικευμένη φροντίδα. Η ιστολογική επιβεβαίωση είναι κρίσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση, καθώς η διάγνωση και η παρέμβαση μπορούν να βελτιώσουν την πρόγνωση.

- Εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις SJS ή TEN, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
- Διακοπή της θεραπείας για Βαθμού 2 με πυρετό, επιδείνωση των δερματικών αντιδράσεων Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 μέχρι Βαθμού ≤ 1 και συνεχίστε στο ίδιο επίπεδο δόσης ή εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης κατά ένα επίπεδο δόσης. Εξετάστε το ενδεχόμενο παραπομπής σε εξειδικευμένη φροντίδα.

Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον Αιματολόγο/Ογκολόγο του ασθενούς για περισσότερες πληροφορίες και συμβουλευτείτε τις Πληροφορίες του Προϊόντος για το enfortumab vedotin που διατίθενται στον δικτυακό τόπο <https://www.ema.europa.eu/>.

Το όνομά μου: _____

Ο αριθμός επικοινωνίας μου:

Άτομο επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης:

Αριθμός επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης:

Όνομα Αιματολόγου/Ογκολόγου/Νοσηλεύτη: _____

Αριθμός επικοινωνίας:

Αριθμός επικοινωνίας εκτός ωραρίου εργασίας:

Όνομασία του Νοσοκομείου μου:

Αριθμός επικοινωνίας του Νοσοκομείου μου:

Ημερομηνία έναρξης PADCEV :

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Padcev 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Padcev 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
enfortumab vedotin

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Padcev και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Padcev
3. Πώς να πάρετε το Padcev
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Padcev
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Padcev και ποια είναι η χρήση του

Το Padcev περιέχει τη δραστική ουσία enfortumab vedotin, η οποία αποτελείται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα συνδεδεμένο με μια ουσία ικανή να θανατώνει τα καρκινικά κύτταρα. Το μονοκλωνικό αντίσωμα αναγνωρίζει ορισμένα καρκινικά κύτταρα και μεταφέρει την ουσία στα καρκινικά κύτταρα.

Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου που ονομάζεται καρκίνος της ουροδόχου κύστης (ουροθηλιακό καρκίνωμα). Το Padcev χορηγείται σε άτομα στα οποία ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

Το Padcev χορηγείται σε άτομα που έχουν λάβει φάρμακο ανοσοθεραπείας και έχουν επίσης λάβει φάρμακο χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Padcev

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Padcev

- σε περίπτωση αλλεργίας στο enfortumab vedotin ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως εάν:

- έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα δερματικής αντίδρασης:
 - εξάνθημα ή κνησμό που επιδεινώνεται ή επανεμφανίζεται μετά τη θεραπεία,
 - φυσαλίδες ή απολέπιση δέρματος,

- επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή στη μύτη, στο φάρυγγα ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων,
- πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
- ή διογκωμένους λεμφαδένες.

Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής δερματικής αντίδρασης που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Εάν εκδηλωθεί, ο γιατρός θα σας παρακολουθήσει και μπορεί να σας χορηγήσει ένα φάρμακο για να αντιμετωπίσει την δερματική πάθηση. Ενδέχεται να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία έως ότου τα συμπτώματα μειωθούν. Εάν η δερματική αντίδραση επιδεινωθεί, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία που παίρνετε. Θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στην Κάρτα Ασθενούς που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Είναι σημαντικό να κρατάτε μαζί σας αυτήν την Κάρτα Ασθενούς και να την δείχνετε σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας βλέπετε.

- εάν έχετε οποιοδήποτε σύμπτωμα υψηλού σακχάρου στο αίμα που περιλαμβάνει: συχνουρία, αυξημένο αίσθημα δίψας, θολή όραση, σύγχυση, υπνηλία, απώλεια όρεξης, μυρωδιά φρούτων στην αναπνοή σας, ναυτία, έμετος, ή στομαχικός πόνος. Ενδέχεται να παρουσιάσετε υψηλό σάκχαρο στο αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα που οφείλεται σε προβλήματα των νεύρων (νευροπάθεια) όπως αιμοδία, μυρμηγκιάσματα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα χέρια ή στα πόδια ή μυϊκή αδυναμία. Εάν αυτά τα συμπτώματα παρουσιαστούν, ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση σας έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν. Εάν τα συμπτώματά σας επιδεινωθούν, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία που παίρνετε.
- εάν έχετε οφθαλμικά προβλήματα όπως ξηροφθαλμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Ενδέχεται να παρουσιάσετε ξηροφθαλμία κατά τη λήψη του Padcevan.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Padcevan

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. κετοконаζόλη) καθώς μπορεί να αυξήσουν την ποσότητα του Padcevan στο αίμα σας. Αν συνήθως παίρνετε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να το αλλάξει και να σας συνταγογραφήσει ένα άλλο φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Κύηση, και θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν είστε έγκυος. Το Padcevan μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.

Εάν είστε γυναίκα που ξεκινά αυτό το φάρμακο και μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη διακοπή του Padcevan.

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο αυτό απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και θα μπορούσε να βλάψει το μωρό σας. Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή του Padcevan.

Στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο συνιστάται να καταψύξουν και να αποθηκεύσουν δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία. Οι άνδρες συνιστάται να μην κάνουν παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν για έως και 9 μήνες από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

3. Πώς να πάρετε το Padcev

Θα λάβετε το Padcev σε νοσοκομείο ή κλινική, υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χορήγηση τέτοιων θεραπειών.

Πόσο Padcev θα λάβετε

Η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου είναι 1,25 mg/kg τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 28 ημέρες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.

Πώς θα λάβετε το Padcev

Θα λάβετε το Padcev με ενδοφλέβια έγχυση στη φλέβα σας για 30 λεπτά. Το Padcev θα προστεθεί σε έναν ασκό έγχυσης που περιέχει είτε γλυκόζη, γλωριούχο νάτριο ή διάλυμα Lactated Ringer's πριν από τη χρήση.

Εάν παραλείψετε μια δόση του Padcev

Είναι πολύ σημαντικό να τηρείτε όλα τα ραντεβού σας για να λάβετε το Padcev. Εάν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε τον ιατρό σας πότε να προγραμματίσετε την επόμενη δόση σας.

Εάν διακόψετε τη λήψη του Padcev

Μην διακόψετε τη θεραπεία με το Padcev εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον ιατρό σας. Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να διακόψει την επίδραση του φαρμάκου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές:

- **Δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νέκρωση και άλλα σοβαρά εξανθήματα, όπως το εκτεταμένο φαρμακευτικό λειχνοειδές εξάνθημα).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία σοβαρής δερματικής αντίδρασης: εξάνθημα ή κνησμός που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή επανεμφανίζεται μετά τη θεραπεία, φουσαλίδες ή απολέπιση του δέρματος, επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή στη μύτη, τον φάρυγγα ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων, πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ή διογκωμένους λεμφαδένες (η συχνότητα δεν είναι γνωστή).
- **Υψηλό σάκχαρο στο αίμα (υπεργλυκαιμία).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα υψηλού σακχάρου στο αίμα που περιλαμβάνουν: συχνουρία, αυξημένο αίσθημα δίψας, θολή όραση, σύγχυση, υπνηλία, απώλεια όρεξης, μυρωδιά φρούτων στην αναπνοή σας, ναυτία, έμετος ή στομαχικός πόνος (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα).

- **Προβλήματα των νεύρων (περιφερική νευροπάθεια, όπως κινητική νευροπάθεια, αισθητικοκινητική νευροπάθεια, παραισθησία, υπαισθησία και μυϊκή αδυναμία).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε αιμοδία, μυρμηγκιάσματα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα χέρια ή στα πόδια ή μυϊκή αδυναμία (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).
- **Διαρροή του Padceen έξω από τη φλέβα, στους ιστούς γύρω από το σημείο έγχυσης (εξαγγείωση).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ερυθρότητα, οίδημα, κνησμό ή δυσφορία στο σημείο έγχυσης. Εάν το Padceen διαρρέυσει από το σημείο έγχυσης ή τη φλέβα στο γύρω δέρμα και στους ιστούς μπορεί να προκαλέσει αντίδραση στο σημείο έγχυσης. Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να παρουσιαστούν αμέσως μετά τη χορήγηση της έγχυσης, όμως μερικές φορές μπορεί να παρουσιαστούν ημέρες μετά την έγχυση (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- ναυτία, διάρροια και έμετος
- κόπωση
- μειωμένη όρεξη
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- ξηροφθαλμία
- τριχόπτωση
- απώλεια βάρους
- ξηρό ή κνησμώδες δέρμα
- εξάνθημα
- επίπεδα ή κόκκινα ανυψωμένα εξογκώματα στο δέρμα
- αύξηση ηπατικών ενζύμων [ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT)]

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

- παθολογική βάδιση (διαταραχή βάδισης)
- ερυθρότητα των ματιών
- κνίδωση του δέρματος
- ερυθρότητα του δέρματος
- φλεγμονώδες, κνησμώδες, σκασμένο και κερατινοποιημένο δέρμα
- ερυθρότητα και μυρμηγκιάσμα στις παλάμες ή στα πέλματα των ποδιών
- ξεφλούδισμα δέρματος
- στοματικό έλκος
- εξάνθημα με συνοδευτικά συμπτώματα: κνησμός, ερυθρότητα, ερυθρά εξογκώματα ή ερυθρές κηλίδες στο δέρμα, φλύκταινες με υγρό, μεγάλες φλύκταινες, δερματικές βλάβες

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1 000 άτομα):

- δερματικός ερεθισμός
- αίσθηση καύσου του δέρματος
- προβλήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία των νεύρων προκαλώντας περίεργη αίσθηση ή προβλήματα με την κίνηση
- μείωση του μεγέθους των μυών
- αιματηρές φλύκταινες
- αλλεργική αντίδραση του δέρματος

- εξάνθημα με συνοδά συμπτώματα: κηλίδες που μοιάζουν με στόχο, ξεφλούδισμα του δέρματος, επίπεδες φλύκταινες με υγρό
- ξεφλούδισμα του δέρματος σε όλο το σώμα
- φλεγμονή στις πτυχώσεις του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης της βουβωνικής χώρας
- φλύκταινες ή φλυκταινοειδείς βλάβες στο δέρμα
- φλεγμονή ή κνησμός που εμφανίζεται μόνο στα πόδια και στα πέλματα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Padcev

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη «EXP».

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε.

Μην φυλάσσετε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για επαναχρησιμοποίηση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Padcev

- Η δραστική ουσία είναι το enfortumab vedotin.
- Ένα φιαλίδιο 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg enfortumab vedotin
- Ένα φιαλίδιο 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 30 mg enfortumab vedotin
- Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 10 mg enfortumab vedotin

Τα άλλα συστατικά είναι: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική και πολυσορβικό 20.

Εμφάνιση του Padcev και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Padcev κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μια λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

Το Padcev παρέχεται σε ένα κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Ολλανδία

Παρασκευαστής
Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Lietuva
Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

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

Luxembourg/Luxemburg
Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Τέλ/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
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland
Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Nederland
Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti
Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich
Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

España
Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

Polska
Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

France
Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

Hrvatska
Astellas d.o.o
Tel: +385 1670 0102

România
S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Ireland
Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Slovenija
Astellas Pharma d.o.o
Tel: +386 14011400

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Italia
Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Suomi/Finland
Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Sverige
Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800783 5018

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οδηγίες για την παρασκευή και τη χορήγηση

Ανασύσταση σε φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

1. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ορθό χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.
2. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την προετοιμασία των διαλυμάτων χορήγησης δόσης.
3. Υπολογίστε τη συνιστώμενη δόση με βάση το βάρος του ασθενούς για να καθορίσετε τον αριθμό και την περιεκτικότητα (20 mg ή 30 mg) των φιαλιδίων που απαιτούνται.
4. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο ως ακολούθως και, εάν είναι εφικτό, κατευθύνετε τη ροή του στείρου ύδωρ για ενέσιμα προς τα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι:
 - a. Φιαλίδιο των 20 mg: Προσθέστε 2,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. Φιαλίδιο των 30 mg: Προσθέστε 3,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.

5. Περιδινήστε αργά κάθε φιαλίδιο, έως ότου το περιεχόμενο διαλυθεί πλήρως. Αφήστε το(α) ανασυσταθέν φιαλίδιο(α) να καθιζάνει για τουλάχιστον 1 λεπτό, έως ότου εξαφανιστούν όλες οι φυσαλίδες. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
6. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε κάθε φιαλίδιο με ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

Αραιώση στον ασκό έγχυσης

7. Αναρροφήστε την υπολογισμένη ποσότητα της δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετέ την στον ασκό έγχυσης.
8. Αραιώστε το enfortumab vedotin με δεξτρόζη 50 mg/ml (5%), διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα Lactated Ringer's. Το μέγεθος του ασκού έγχυσης θα πρέπει να επιτρέπει τη χορήγηση αρκετής ποσότητας διαλυτικού ώστε να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 0,3 mg/ml έως 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Το αραιωμένο διάλυμα χορήγησης δόσης του enfortumab vedotin είναι συμβατό με τους ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), οξικό αιθυλικό βινύλιο, πολυολεφίνη όπως πολυπροπυλένιο (PP) ή ενδοφλέβιες φιάλες που αποτελούνται από πολυαιθυλένιο (PE), τετραφθαλικό πολυαιθυλένιο τροποποιημένο με γλυκόλη και σετ έγχυσης που αποτελούνται από PVC με πλαστικοποιητή είτε (δισ(2-αιθυλοεξυλο) φθαλικό (DEHP) είτε τριμελλιτικό τρις (2-αιθυλοεξυλο) (TOTM)), PE και με διηθητικές μεμβράνες (μέγεθος πόρων: 0,2-1,2 μm) που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο ή μικτούς εστέρες κυτταρίνης.

9. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας με ήπιες κινήσεις. Μην ανακινείτε τον ασκό.
10. Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε οπτικά τον ασκό έγχυσης για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων ή αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε τον ασκό έγχυσης εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό.
11. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που παραμένει στα φιαλίδια εφάπαξ δόσης.

Χορήγηση

12. Χορηγήστε με βραδεία έγχυση διάρκειας 30 λεπτών από μια ενδοφλέβια γραμμή. Μην χορηγείτε ως ταχεία ενδοφλέβια ή bolus έγχυση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με συσκευή μεταφοράς κλειστού συστήματος που αποτελείται από ακρυλονιτριλικό βουταδιένιο στυρόλιο (ABS), ακρυλικό, ενεργό άνθρακα, μονομερές αιθυλενίου προπυλενίου διενίου, μεθακρυλικό ABS, πολυανθρακικό, πολυισοπρένιο, πολυοξυμεθυλένιο, PP, σιλικόνη, ανοξειδωτο χάλυβα, θερμοπλαστικό ελαστομερές για ανασυσταμένο διάλυμα.

13. Μην συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα από την ίδια γραμμή έγχυσης.
14. Κατά τη χορήγηση συνιστάται η χρήση ενσωματωμένων φίλτρων ή φίλτρων σύριγγας (πορώδες: 0,2-1,2 μm, συνιστώμενα υλικά: πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο, μικτοί εστέρες κυτταρίνης).

Απόρριψη

Το Padcev είναι για μία χρήση μόνο.

Κάθε αγρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.