

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Padcev 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Padcev 30 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Padcev 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 20 mg enfortumab vedotina.

Padcev 30 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 30 mg enfortumab vedotina.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 10 mg enfortumab vedotina.

Enfortumab vedotin sastoji se od potpuno ljudskog IgG1 kapa protutijela, konjugiranog sa sredstvom za narušavanje mikrotubula - monometil auristatin E (MMAE) - putem maleimidokaproil-valin-citrulinske poveznice koja se može odcijepiti proteazom.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Padcev kao monoterapija indiciran je u liječenju odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom koji su prethodno primili kemoterapiju koja sadrži platinu i inhibitor receptora 1 programirane stanične smrti ili liganda 1 programirane stanične smrti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Padcev treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka. Osigurajte dobar venski pristup prije početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza enfortumab vedotina je 1,25 mg/kg (do najviše 125 mg za bolesnike ≥ 100 kg) primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta 1., 8. i 15. dana tijekom 28-dnevnog ciklusa do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Tablica 1. Preporučena smanjenja doze zbog nuspojava

	Razina doze
Početna doza	1,25 mg/kg do najviše 125 mg
Prvo smanjenje doze	1,0 mg/kg do najviše 100 mg
Drugo smanjenje doze	0,75 mg/kg do najviše 75 mg
Treće smanjenje doze	0,5 mg/kg do najviše 50 mg

Prilagodbe doze

Tablica 2. Privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid liječenja u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze*
Kožne reakcije	Sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili bulozne lezije	Odmah privremeno prekinuti primjenu i uputiti bolesnika specijalistu.
	Potvrđeni SJS ili TEN; stupanj 4 ili rekurentni stupanj 3	Trajno prekinuti primjenu.
	Stupanj 2 i pogoršava se Stupanj 2 uz vrućicu Stupanj 3	<ul style="list-style-type: none">• Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1• Razmotriti upućivanje bolesnika specijalistu• Nastaviti istom razinom doze ili razmisliti o smanjenju doze za jednu razinu doze (vidjeti Tablicu 1)
Hiperglikemija	Glukoza u krvi >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none">• Privremeno prekinuti primjenu dok se povišena glukoza u krvi ne poboljša do $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl)• Nastaviti liječenje istom razinom doze
Periferna neuropatija	Stupanj 2	<ul style="list-style-type: none">• Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1• Kod prve pojave, nastaviti liječenje istom razinom doze

		<ul style="list-style-type: none"> Kod ponovne pojave, privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1, zatim nastaviti liječenje smanjeno za jednu razinu doze (vidjeti Tablicu 1)
	Stupanj ≥ 3	Trajno prekinuti primjenu.

*Toksičnost je stupnjevana prema NCI-CTCAE v5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*) gdje Stupanj 1 je blag, stupanj 2 je umjeren, stupanj 3 je težak, a stupanj 4 je po život opasan

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim [klirens kreatinina (CrCL) $>60-90$ ml/min], umjerenim (CrCL $30-60$ ml/min) ili teškim (CrCL $15-30$ ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Enfortumab vedotin nije procijenjen u bolesnika s bubrežnom bolesti u završnom stadiju (CrCL <15 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre [ukupni bilirubin od 1 do $1,5 \times$ gornje granice normale (GGN) i AST bilo koji, ili ukupni bilirubin \leq GGN i AST $>$ GGN]. Enfortumab vedotin procijenjen je samo u ograničenom broju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i nije procijenjen u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene enfortumab vedotina u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma.

Način primjene

Padcev je za intravensku primjenu. Preporučena doza mora se primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta. Enfortumab vedotin se ne smije primijeniti brzom intravenskom ili bolusnom injekcijom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kožne reakcije

Kožne reakcije su povezane s enfortumab vedotinom kao rezultat vezivanja enfortumab vedotina za nektin-4 izražen u koži. Vrućica ili simptomi nalik gripi mogu biti prvi znak teške kožne reakcije pa u slučaju njihove pojave bolesnike treba nadzirati.

Prijavljene su blage do umjerene kožne reakcije, pretežno makulopapularni osip (vidjeti dio 4.8). Teške kožne nuspojave, uključujući SJS i TEN, sa smrtnim ishodom također su zabilježene u bolesnika liječenih enfortumab vedotinom, pretežno tijekom prvog ciklusa liječenja. U kliničkim ispitivanjima, medijan vremena do pojave teških kožnih reakcija bio je 0,6 mjeseci (raspon: 0,1 do 6,4).

Bolesnike treba nadzirati počevši od prvog ciklusa i tijekom cijelog liječenja radi uočavanja kožnih reakcija. Odgovarajuće liječenje, kao što su topikalni kortikosteroidi i antihistaminici, može se razmotriti za blage do umjerene kožne reakcije. Posumnja li se na SJS ili TEN ili se pojave bulozne lezije, potrebno je odmah privremeno prekinuti liječenje i uputiti bolesnika na specijalističko liječenje; histološka potvrda, uključujući razmatranje višestrukih biopsija, od presudne je važnosti za rano prepoznavanje jer dijagnoza i intervencija mogu poboljšati prognozu. Trajno prekinuti primjenu lijeka Padcev u slučaju potvrđenog SJS-a ili TEN-a, stupnja 4 ili rekurentnih teških kožnih nuspojava. Kod kožnih nuspojava stupnja 2 koje se pogoršavaju ili su praćene vrućicom te onih stupnja 3 potrebno je prekinuti liječenje dok se ne ublaže do stupnja ≤ 1 te razmotriti upućivanje bolesnika specijalistu. Liječenje treba nastaviti istom razinom doze ili razmotriti smanjivanje za jednu razinu doze (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

Hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza (DKA), uključujući događaje sa smrtnim ishodom, zabilježene su u bolesnika sa ili bez prethodne šećerne bolesti, liječenih enfortumab vedotinom (vidjeti dio 4.8). Hiperglikemija je zabilježena češće u bolesnika s prethodnom hiperglikemijom ili visokim indeksom tjelesne mase (≥ 30 kg/m²). Bolesnici s početnom vrijednosti HbA1c $\geq 8\%$ bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Potrebno je pratiti razine glukoze u krvi prije doziranja i povremeno tijekom cijelog razdoblja liječenja prema kliničkoj indikaciji u bolesnika sa šećernom bolesti ili hiperglikemijom ili s rizikom od šećerne bolesti ili hiperglikemije. Ako je razina glukoze u krvi povišena $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl), potrebno je prekinuti primjenu lijeka Padcev dok glukoza u krvi ne postane $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) i primjereno liječiti (vidjeti dio 4.2).

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija, pretežno periferna senzorna neuropatija, zabilježena je s enfortumab vedotinom, uključujući reakcije stupnja ≥ 3 (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s prethodno postojećom perifernom neuropatijom stupnja ≥ 2 bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Potrebno je nadzirati bolesnike radi uočavanja simptoma nove ili pogoršanja postojeće periferne neuropatije jer tim bolesnicima može biti potrebna odgoda, smanjenje doze ili trajni prekid primjene enfortumab vedotina (vidjeti Tablicu 1).

Potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Padcev kod stupnja ≥ 3 periferne neuropatije (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji oka

Poremećaji oka, pretežno suhoća očiju, zabilježeni su u bolesnika liječenih enfortumab vedotinom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati radi uočavanja poremećaja oka. Razmotriti umjetne suze za profilaksu suhog oka i upućivanje na oftalmološku procjenu ako se očni simptomi ne povuku ili se pogoršaju.

Ekstravazacija na mjestu infuzije

Primijećena je ozljeda kože i mekog tkiva nakon primjene enfortumab vedotina kada je došlo do ekstravazacije (vidjeti dio 4.8). Osigurajte dobar venski pristup prije početka primjene lijeka Padcev i nadzirite radi uočavanja moguće ekstravazacije na mjestu infuzije tijekom primjene. Ako dođe do ekstravazacije, prekinite infuziju i nadzirite radi uočavanja nuspojava.

Embrio-fetalna toksičnost i kontracepcija

Trudnice treba obavijestiti o mogućem riziku za plod (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da obave test na trudnoću unutar 7 dana prije početka liječenja enfortumab vedotinom, da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 12 mjeseci nakon prestanka liječenja. Muškarcima koji se liječe enfortumab vedotinom savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 9 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Padcev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija lijekova s enfortumab vedotinom. Istodobna primjena enfortumab vedotina i lijekova metaboliziranih putem CYP3A4 (supstrata) nema klinički značajan rizik od izazivanja farmakokinetičkih interakcija (vidjeti dio 5.2).

Učinci drugih lijekova na enfortumab vedotin

Inhibitori, supstrati i induktori CYP3A4

Na temelju fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog (PBPK) modeliranja, predviđa se da će istodobna primjena enfortumab vedotina s ketokonazolom (kombinirani inhibitor P-gp-a i jaki inhibitor CYP3A) povećati izloženost nekonjugiranom MMAE-u prema C_{max} i AUC u manjem opsegu, bez promjene u izloženosti konjugatu lijeka i protutijela. Preporučuje se oprez u slučaju istodobnog liječenja inhibitorima CYP3A4. Bolesnike koji istodobno primaju jake inhibitore CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) potrebno je podrobnije pratiti radi uočavanja znakova toksičnosti.

Ne očekuje se da bi nekonjugirani MMAE mogao izmijeniti AUC istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati CYP3A4 (npr. midazolam).

Jaki induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, gospina trava [*Hypericum perforatum*]) mogu smanjiti izloženost nekonjugiranom MMAE-u s umjerenim učinkom (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/ kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnoj dobi preporučuje se testiranje na trudnoću unutar 7 dana prije početka liječenja. Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 12 mjeseci nakon prestanka liječenja. Muškarcima koji se liječe enfortumab vedotinom savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 9 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Padcev.

Trudnoća

Na temelju ispitivanja na životinjama, Padcev može nanijeti štetu plodu kada se primjenjuje u trudnica. Ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u ženki štakora pokazala su da je intravenska primjena enfortumab vedotina rezultirala smanjenim brojem vijabilnih fetusa, smanjenom veličinom legla i povećanim ranim resorpcijama (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Padcev tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enfortumab vedotin u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Padcev i tijekom najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Plodnost

U štakora, primjena ponovljenih doza enfortumab vedotina rezultirala je testikularnom toksičnosti i može izmijeniti plodnost u mužjaka. MMAE je pokazao aneugena svojstva (vidjeti dio 5.3). Stoga se muškarcima koji se liječe ovim lijekom preporučuje zamrznuti i pohraniti uzorke sperme prije liječenja. Nema podataka o učinku lijeka Padcev na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Padcev ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave s enfortumab vedotinom bile su alopecija (48,8%), umor (46,8%), smanjeni apetit (44,9%), periferna senzorna neuropatija (38,7%), proljev (37,6%), mučnina (36%), pruritus (33,4%), disgeuzija (29,9%), anemija (26,5%), smanjenje tjelesne težine (23,4%), makulopapularni osip (22,9%), suha koža (21,6%), povraćanje (18,4%), porast aspartat aminotransferaze (15,3%), hiperglikemija (13,1%), suhoća očiju (12,8%), porast alanin aminotransferaze (12,1%) i osip (10,4%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su proljev (2%) i hiperglikemija (2%). Devet posto bolesnika trajno je prekinulo liječenje enfortumab vedotinom zbog nuspojava; najčešća nuspojava ($\geq 2\%$) koja je dovela do trajnog prekida primjene doze bila je periferna senzorna neuropatija (4%). Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene javile su se u 44% bolesnika; najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje

su dovele do privremenog prekida primjene bile su periferna senzorna neuropatija (15%), umor (7%), makulopapularni osip (4%), porast aspartat aminotransferaze (4%), porast alanin aminotransferaze (4%), anemija (3%), proljev (3%) i hiperglikemija (3%). Trideset posto bolesnika zahtijevalo je smanjenje doze zbog nuspojave; najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su dovele do smanjenja doze bile su periferna senzorna neuropatija (10%), umor (5%), makulopapularni osip (4%) i smanjeni apetit (2%).

Tablični sažetak nuspojava

Sigurnost enfortumab vedotina kao monoterapije procijenjena je u 680 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom koji su primali 1,25 mg/kg na dan 1, 8 i 15 tijekom 28-dnevnog ciklusa u kliničkim ispitivanjima (vidjeti Tablicu 3). Bolesnici su bili izloženi enfortumab vedotinu u trajanju s medijanom od 4,7 mjeseci (raspon: 0,3 do 34,8 mjeseci).

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u ovom dijelu prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Anemija
Nepoznato ¹	Neutropenija, febrilna neutropenija, smanjeni broj neutrofila
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Hiperglikemija, smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Periferna senzorna neuropatija, disgeuzija
Često	Periferna neuropatija, periferna motorička neuropatija, periferna senzomotorička neuropatija, parestezija, hipoestezija, poremećaj hoda, mišićna slabost
Manje često	Demijelinizirajuća polineuropatija, polineuropatija, neurotoksičnost, motorička disfunkcija, dizestezija, mišićna atrofija, neuralgija, paraliza peronealnog živca, gubitak osjeta, osjećaj žarenja na koži, osjećaj žarenja
Poremećaji oka	
Vrlo često	Suhoća očiju
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Proljev, povraćanje, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Alopecija, svrbež, osip, makulopapularni osip, suha koža
Često	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, ljuštenje kože, konjunktivitis, bulozni dermatitis, mjehurići, stomatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, ekcem, eritem, eritematozni osip, makularni osip, papularni osip, pruritični osip, vezikularni osip
Manje često	Generalizirani eksfolijativni dermatitis, multififormni eritem, eksfolijativni osip, pemfigoid, makulovezikularni osip, dermatitis, alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, intertrigo, nadražnost kože, zastojni dermatitis, krvavi mjehurići
Nepoznato ¹	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, nekroza epiderme, simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Umor
Često	Ekstravazacija na mjestu infuzije
Pretrage	
Vrlo često	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze, smanjenje tjelesne težine

¹Na temelju globalnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Ukupno 590 bolesnika testirano je na imunogenost na enfortumab vedotin 1,25 mg/kg; potvrđeno je da je 15 bolesnika na početku bilo pozitivno na protutijelo protiv lijeka (engl. *anti-drug antibodies*, ADA), a u bolesnika koji su bili negativni na početku (n=575), ukupno 16 (2,8%) bilo je pozitivno nakon početka (13 privremeno i 3 trajno). Zbog ograničenog broja bolesnika s protutijelima protiv lijeka Padcev, ne mogu se donijeti zaključci u vezi s mogućim učinkom imunogenosti na djelotvornost, sigurnost ili farmakokinetiku.

Kožne reakcije

U kliničkim ispitivanjima, kožne reakcije zabilježene su u 55% (375) od 680 bolesnika liječenih enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Teške (stupanj 3 ili 4) kožne reakcije zabilježene su u 13% (85) bolesnika i većina navedenih reakcija uključivala je makulopapularni osip, eritematozni osip, osip ili izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom. Medijan vremena do pojave teških kožnih reakcija bio je 0,62 mjeseca (raspon: od 0,1 do 6,4 mjeseci). Ozbiljne kožne reakcije javile su se u 3,8 % (26) bolesnika.

U kliničkom ispitivanju EV-201 (n=214), od bolesnika koji su imali kožne reakcije, kod 75% potpuno su nestale, a kod 14% djelomično su se ublažile (vidjeti dio 4.4).

Hiperglikemija

U kliničkim ispitivanjima, hiperglikemija (glukoza u krvi >13,9 mmol/l) je zabilježena u 14% (98) od 680 bolesnika liječenih enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Ozbiljni događaji hiperglikemije javili su se u 2,2% bolesnika, 7% bolesnika razvilo je tešku (stupanj 3-4) hiperglikemiju i kod 0,3% bolesnika došlo je do događaja sa smrtnim ishodom, po jedan događaj hiperglikemije i dijabetičke ketoacidoze. Incidencija hiperglikemije stupnja 3-4 stalno se povećavala u bolesnika s višim indeksom tjelesne mase i u bolesnika s višim početnim hemoglobinom A1C (HbA1c). Medijan vremena do pojave hiperglikemije bio je 0,6 mjeseca (raspon: 0,1 do 20,3).

U kliničkom ispitivanju EV-201 (n=214), u trenutku njihove zadnje procjene, kod 61% bolesnika navedene nuspojave su potpuno nestale, a kod 19% djelomično su se ublažile (vidjeti dio 4.4).

Periferna neuropatija

U kliničkim ispitivanjima, periferna neuropatija zabilježena je u 52% (352) od 680 bolesnika liječenih enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Četiri posto bolesnika imalo je tešku (stupanj 3-4) perifernu

neuropatiju uključujući senzorne i motoričke događaje. Medijan vremena do pojave stupnja ≥ 2 bio je 4,6 mjeseci (raspon: 0,1 do 15,8).

U kliničkom ispitivanju EV-201 (n=214), u trenutku njihove zadnje procjene, kod 19% bolesnika navedene nuspojave su potpuno nestale, a kod 39% djelomično su se ublažile (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji oka

U kliničkim ispitivanjima, 30% bolesnika imalo je suhoću očiju tijekom liječenja enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Liječenje je privremeno prekinulo 1,3% bolesnika, a 0,1% bolesnika trajno je prekinulo liječenje zbog suhoće očiju. Teška suhoća očiju (stupnja 3) javila se samo u 3 bolesnika (0,4%). Medijan vremena do pojave suhoće očiju bio je 1,7 mjeseci (raspon: 0 do 19,1 mjeseci) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema poznatog antidota kod predoziranja enfortumab vedotinom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pažljivo nadzirati radi uočavanja nuspojave, a suportivno liječenje pružiti prema potrebi uzimajući u obzir poluvijek od 3,6 dana (konjugat protutijela i lijeka) odnosno 2,6 dana (MMAE).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastički lijekovi, drugi antineoplastički lijekovi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FX13

Mehanizam djelovanja

Enfortumab vedotin je konjugat lijeka i protutijela (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) koji cilja nektin-4, adhezijski protein koji se nalazi na površini stanica urotelnog karcinoma. Sastoji se od potpuno ljudskog IgG1 kapa protutijela konjugiranog sa sredstvom za narušavanje mikrotubula MMAE putem poveznice maleimidokaproil-valin-citrulin koja se može odcijepiti proteazom. Neklinički podaci ukazuju da djelovanje enfortumab vedotina protiv karcinoma nastaje zbog vezivanja ADC-a na stanice koje eksprimiraju nektin-4, nakon čega slijedi internalizacija kompleksa ADC-nektin-4 i oslobađanje MMAE-a proteolitičkim cijepanjem. Oslobađanje MMAE-a narušava mrežu mikrotubula unutar stanice, nakon čega izaziva zastoj staničnog ciklusa i dovodi do apoptoze stanice. MMAE, oslobođen iz stanica koje cilja enfortumab vedotin, može difuzijom ući u obližnje stanice s niskom ekspresijom nektina-4, što rezultira citotoksičnom staničnom smrću.

Elektrofiziologija srca

Pri preporučenoj dozi od 1,25 mg/kg, enfortumab vedotin nije produžio srednju vrijednost QTc intervala u bilo kojoj klinički relevantnoj mjeri na temelju podataka EKG-a iz ispitivanja u bolesnika s uznapredovalim urotelnim karcinomom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Metastatski urotelni karcinom

EV-301

Djelotvornost lijeka Padcev procijenjena je u ispitivanju EV-301, otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 koje je uključivalo 608 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom koji su prethodno primili liječenje kemoterapijom koja sadrži platinu i inhibitorom receptora 1 programirane stanične smrti (PD-1) ili liganda 1 programirane stanične smrti (PD-L1). Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), a sekundarne mjere ishoda su uključivale preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) [PFS i ORR su ocjenjivani procjenom ispitivača uz pomoć kriterija RECIST v1.1]. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 za dobivanje enfortumab vedotina 1,25 mg/kg 1., 8. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa, ili jedne od sljedećih kemoterapija koje je odredio ispitivač: docetaksel 75 mg/m² (38%), paklitaksel 175 mg/m² (36%) ili vinflunin 320 mg/m² (25%) 1. dana 21-dnevnog ciklusa.

Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su imali aktivne metastaze u SŽS-u, senzornu ili motoričku neuropatiju ≥ stupnja 2, poznatu povijest infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV 1 ili 2), aktivni hepatitis B ili C, ili nekontrolirani dijabetes definiran kao HbA1c ≥8% ili HbA1c ≥7% s povezanim simptomima dijabetesa.

Medijan dobi bio je 68 godina (raspon: 30 do 88 godina), 77% bilo je muškaraca, a većinu bolesnika činili su bijelci (52%) ili Azijci (33%). Svi su bolesnici imali početnu ocjenu općeg stanja prema Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ljestvici od 0 (40%) ili 1 (60%). Devedeset i pet posto (95%) bolesnika imalo je metastatsku bolest, a 5% imalo je lokalno uznapredovalu bolest. Osamdeset posto bolesnika imalo je visceralne metastaze, uključujući 31% s metastazama jetre. Sedamdeset i šest posto bolesnika imalo je histologiju urotelnog karcinoma/karcinoma prijelaznih stanica, 14% miješani urotelni karcinom i približno 10% imalo je druge histološke varijante. Ukupno 76 (13%) bolesnika primilo je ≥3 linije prethodne sistemske terapije. Pedeset i dva posto (314) bolesnika primilo je prethodno PD-1 inhibitor, 47% (284) primilo je prethodno PD-L1 inhibitor i dodatnih 1% (9) bolesnika primilo je i PD-1 i PD-L1 inhibitore. Samo 18% (111) bolesnika imalo je odgovor na prethodnu terapiju sa PD-1 ili PD-L1 inhibitorom. Šezdeset i tri posto (383) bolesnika primilo je prethodno režime na bazi cisplatina, 26% (159) primilo je prethodno režime na bazi karboplatina, a dodatnih 11% (65) primilo je režime na bazi cisplatina i karboplatina.

Tablica 4 prikazuje rezultate djelotvornosti za ispitivanje EV-301, nakon medijana vremena praćenja od 11,1 mjeseci (95 % CI: od 10,6 do 11,6)

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti u EV-301

Mjera ishoda	Padcev n = 301	Kemoterapija n = 307
Ukupno preživljenje		

Broj (%) bolesnika s događajima	134 (44,5)	167 (54,4)
Medijan u mjesecima (95%-tni CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
jednostrana p-vrijednost	0,00142*	
Preživljenje bez progresije bolesti[†]		
Broj (%) bolesnika s događajima	201 (66,8)	231 (75,2)
Medijan u mjesecima (95%-tni CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
jednostrana p-vrijednost	<0,00001 [‡]	
Stopa objektivnog odgovora (potpuni odgovor + djelomični odgovor)[†]		
ORR (%) (95%-tni CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
jednostrana p-vrijednost	<0,001 [§]	
Stopa potpunog odgovora (%)	4,9	2,7
Stopa djelomičnog odgovora (%)	35,8	15,2
Trajanje odgovora kod ispitanika s odgovorom		
Medijan u mjesecima (95%-tni CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

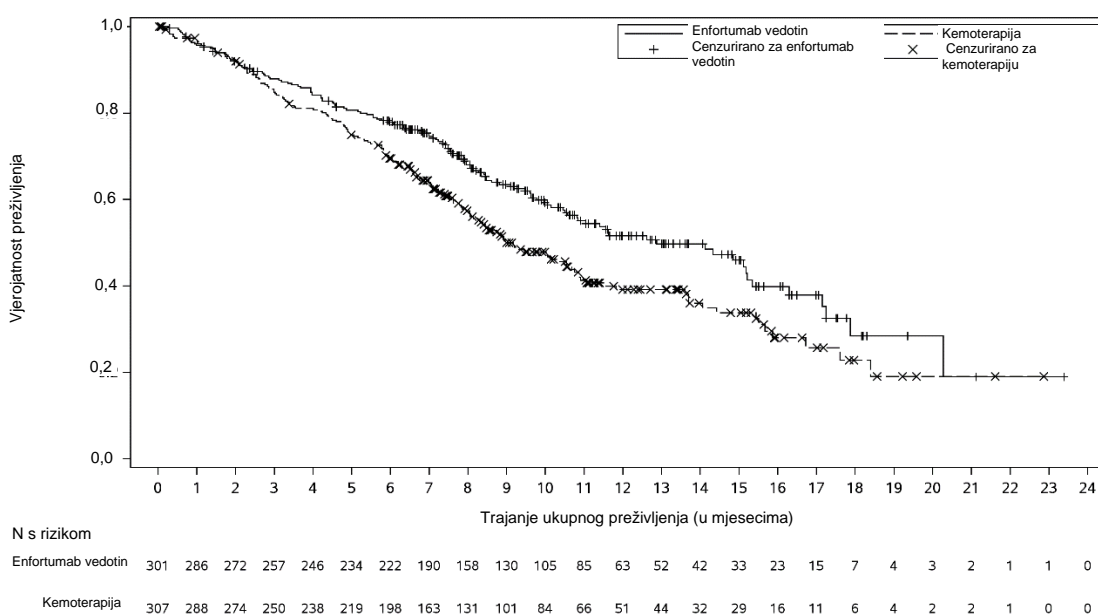
*unaprijed određena granica djelotvornosti = 0,00679, jednostrana (prilagođena za zabilježeni 301 smrtni slučaj)

[†]ocjenjivano procjenom ispitivača uz pomoć kriterija RECIST v1.1

[‡]unaprijed određena granica djelotvornosti = 0,02189, jednostrana (prilagođena za zabilježena 432 PFS1 događaja)

[§]unaprijed određena granica djelotvornosti = 0,025, jednostrana (prilagođena za 100%-tni dio podataka)

Slika 1. Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja enfortumab vedotina u svim podskupinama pedijatrijske populacije s urotelnim karcinomom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Srednja vrijednost procjene volumena distribucije ADC-a u stanju dinamičke ravnoteže bila je 12,8 l nakon primjene 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. *In vitro*, vezivanje MMAE-a za proteine ljudske plazme bilo je u rasponu od 68% do 82%. Nije izgledno da će MMAE istisnuti ili biti istisnut lijekovima koji su jako vezani na proteine. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je MMAE supstrat P-glikoproteina.

Biotransformacija

Mali dio MMAE-a koji se oslobađa iz enfortumab vedotina metabolizira se. *In vitro* podaci pokazuju da se metabolizam MMAE-a odvija prvenstveno oksidacijom pomoću CYP3A4.

Eliminacija

Srednja vrijednost klirensa ADC-a i nekonjugiranog MMAE-a u bolesnika bila je 0,11 l/h, odnosno 2,11 l/h. Eliminacija ADC-a pokazala je multieksponencijalni pad s poluvijekom od 3,6 dana. Izgleda da je eliminacija MMAE-a ograničena brzinom oslobađanja iz enfortumab vedotina. Eliminacija MMAE-a pokazala je multieksponencijalni pad s poluvijekom od 2,6 dana.

Izlučivanje

Izlučivanje MMAE-a odvija se uglavnom putem stolice i manjim dijelom mokraćom. Nakon jedne doze drugog ADC-a koji je sadržavao MMAE, približno 24% od ukupno primijenjenog MMAE-a pronađeno je u stolici i mokraći kao nepromijenjeni MMAE tijekom razdoblja od 1 tjedna. Većina dobivenog MMAE-a izlučena je u stolici (72%). Sličan profil izlučivanja očekuje se za MMAE nakon primjene enfortumab vedotina.

Posebne populacije

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza pokazuje da dob [raspon: 24 do 90 godina; 60% (450/748) >65 godina, 19% (143/748) >75 godina] nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku enfortumab vedotina.

Rasa i spol

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, rasa [69% (519/748) bijelaca, 21% (158/748) Azijaca, 1% (10/748) crnaca i 8% (61/748) ostalih ili nepoznatih] i spol [73% (544/748) muškaraca] nemaju klinički značajni učinak na farmakokinetiku enfortumab vedotina.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika ADC-a i nekonjugiranog MMAE-a procjenjivana je nakon primjene 1,25 mg/kg enfortumab vedotina bolesnicima s blagim (CrCL >60–90 ml/min; n = 272), umjerenim (CrCL 30–60 ml/min; n = 315) i teškim (CrCL 15–<30 ml/min; n = 25) oštećenjem funkcije bubrega. Nisu zabilježene značajne razlike u AUC izloženosti ADC-u ili nekonjugiranom MMAE-u u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Enfortumab vedotin nije procijenjen u bolesnika s bubrežnom bolesti u završnom stadiju (CrCL <15 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju analize populacijske farmakokinetike korištenjem podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s metastatskim urotelnim karcinomom, nije bilo značajnih razlika u izloženosti ADC-u, a primijećen je 37% porast AUC nekonjugiranog MMAE-a u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koji AST, ili ukupni bilirubin \leq GGN i AST >GGN, n = 65) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. Enfortumab vedotin je ispitivan samo na ograničenom broju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (n = 3) i nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Učinak umjerenog ili teškog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin >1,5 x GGN i bilo koji AST) ili transplantacije jetre na farmakokinetiku ADC-a ili nekonjugiranog MMAE-a nije poznat.

Predviđanja fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modeliranja

Predviđa se da će istodobna primjena enfortumab vedotina s ketokonazolom (kombinirani inhibitor P-gp-a i jaki inhibitor CYP3A) povećati C_{max} nekonjugiranog MMAE-a i AUC izloženost u manjem opsegu, bez promjene u izloženosti ADC-u.

Predviđa se da će istodobna primjena enfortumab vedotina s rifampicinom (kombinirani induktor P-gp-a i jaki induktor CYP3A) smanjiti C_{max} nekonjugiranog MMAE-a i AUC izloženost u manjem opsegu, bez promjene u izloženosti ADC-u. Potpuni utjecaj rifampicina na C_{max} MMAE-a može se podcijeniti u fiziološki zasnovanom farmakokinetičkom modelu.

Predviđa se da istodobna primjena enfortumab vedotina neće utjecati na izloženost midazolamu (osjetljivi supstrat CYP3A). *In vitro* ispitivanja koja koriste mikrosome ljudske jetre pokazuju da MMAE inhibira CYP3A4/5, ali ne i druge CYP450 izoforme. MMAE nije inducirao glavne enzime CYP450 u ljudskim hepatocitima.

In vitro ispitivanja

In vitro ispitivanja pokazuju da je MMAE supstrat, a nije inhibitor efluksnog prijenosnika P-glikoproteina (P-gp). *In vitro* ispitivanja utvrdila su da MMAE nije bio supstrat proteina rezistencije raka dojke (BCRP), proteina povezanog s rezistencijom na više lijekova 2 (MRP2), organskog anionskog transportnog polipeptida 1B1 ili 1B3 (OATP1B1 ili OATP1B3), prijenosnika organskih kationa 2 (OCT2), ili prijenosnika organskih aniona 1 ili 3 (OAT1 ili OAT3). MMAE nije bio inhibitor pumpe za izbacivanje žučnih soli (BSEP), P-gp-a, BCRP-a, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ili OATP1B3 u klinički relevantnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da MMAE nije imao primjetan genotoksični potencijal u testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test) ili u testu mutacije limfoma miša L5178Y TK +/- . MMAE je inducirao kromosomske aberacije u mikronukleus testu kod štakora, što je u skladu s farmakološkim djelovanjem sredstava za narušavanje mikrotubula.

Oštećenja kože zabilježena su u ispitivanjima ponovljene doze na štakorima (u trajanju od 4 ili 13 tjedana) i na majmunima (u trajanju od 4 tjedna). Promjene na koži bile su potpuno reverzibilne do kraja 6-tjednog razdoblja oporavka.

Hiperglikemija zabilježena u kliničkim ispitivanjima izostala je u ispitivanjima toksičnosti na štakorima i majmunima i nije bilo histopatoloških nalaza u gušterači nijedne vrste.

Fetalna toksičnost (smanjena veličina legla ili potpuni gubitak legla) je zabilježena, a smanjenje veličine legla odrazilo se u porastu ranih resorpcija. Srednja vrijednost fetalne tjelesne težine preživjelih fetusa pri razini doze od 2 mg/kg bila je smanjena u usporedbi s kontrolom.

Varijacije fetusnog skeleta povezane s enfortumab vedotinom smatrale su se zastojima u razvoju. Doza od 2 mg/kg (otprilike slična izloženosti pri preporučenoj dozi u ljudi) rezultirala je toksičnošću za majku, embrio-fetalnom smrtnošću te strukturnim malformacijama koje su uključivale gastroshizu, malrotaciju stražnjih ekstremiteta, izostanak prednje šape, nepravilno pozicionirane unutarnje organe i srasli cervikalni luk. Nadalje, zapažene su anomalije skeleta (asimetrične, srasle, nepotpuno okoštale i iskrivljene sternebre, deformirani cervikalni luk i jednostrana okoštalost središnjeg dijela prsnog koša) te smanjena tjelesna težina fetusa.

Opažena testikularna toksičnost, samo u štakora, bila je djelomično reverzibilna do kraja 24-tjednog razdoblja oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine.

Rekonstituirana otopina u bočici

S mikrobiološkog gledišta, nakon rekonstitucije, otopinu iz jedne ili više bočica treba odmah dodati u

infuzijsku vrećicu. Ako se ne primijene odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe rekonstituiranih bočica odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata u hladnjaku na 2 °C do 8 °C. Ne zamrzavati.

Razrijeđena otopina za primjenu doze u infuzijskoj vrećici

S mikrobiološkog gledišta, nakon razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici, razrijeđenu otopinu u vrećici treba odmah primijeniti bolesniku. Ako se otopina za infuziju ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe razrijeđene otopine za primjenu doze odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 16 sati u hladnjaku na 2 C do 8 C, uključujući vrijeme infuzije. Ne zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 20 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju lijeka Padcev

Bočica od stakla tipa I od 10 ml sa sivim čepom od bromobutilne gume, zeleni aluminijski prsten od 20 mm sa zelenim zatvaračem. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Bočica od 30 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju lijeka Padcev

Bočica od stakla tipa I od 10 ml sa sivim čepom od bromobutilne gume, srebrni aluminijski prsten od 20 mm sa žutim zatvaračem. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu i primjenu

Rekonstitucija u jednodoznoj bočici

1. Slijedite postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje lijekova protiv raka.
2. Primijenite prikladnu aseptičku tehniku za rekonstituciju i pripremu otopina za primjenu doze.
3. Izračunajte preporučenu dozu na temelju tjelesne težine bolesnika kako biste odredili broj i jačinu (20 mg ili 30 mg) potrebnih bočica.
4. Rekonstituirajte svaku bočicu na sljedeći način i, ako je moguće, usmjerite mlaz sterilne vode za injekcije duž stijenki bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak:
 - a. Bočica od 20 mg: Dodajte 2,3 ml sterilne vode za injekcije, čime se dobiva 10 mg/ml enfortumab vedotina.
 - b. Bočica od 30 mg: Dodajte 3,3 ml sterilne vode za injekcije, čime se dobiva 10 mg/ml enfortumab vedotina.
5. Polako vrtite svaku bočicu dok se sadržaj potpuno ne otopi. Ostavite rekonstituirane bočice da se slegnu najmanje 1 minutu dok mjehurići ne nestanu. Ne tresti bočicu.

6. Vizualno pregledajte otopinu da nema stranih čestica ili promjene boje. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez vidljivih čestica. Bacite sve bočice s vidljivim česticama ili promjenom boje.

Razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici

7. Izvucite izračunatu količinu rekonstituirane otopine iz jedne ili više bočica i prenesite u infuzijsku vrećicu.
8. Razrijedite enfortumab vedotin otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom za injekciju Ringerova laktata. Veličina infuzijske vrećice treba omogućiti dovoljno otapala da dostigne konačnu koncentraciju od 0,3 mg/ml do 4 mg/ml enfortumab vedotina.

Razrijeđena otopina za primjenu doze enfortumab vedotina kompatibilna je s intravenskim infuzijskim vrećicama koje se sastoje od polivinilklorida (PVC), etilvinilacetata, poliolefina poput polipropilena (PP) ili i.v. boca koje se sastoje od polietilena (PE), glikolom modificiranog polietilentereftalata i infuzijskih kompleta koji se sastoje od PVC-a s plastifikatorom (bis(2-etilheksil) ftalatom (DEHP) ili tris(2-etilheksil) trimelitatom (TOTM)), PE i s membranama za filtriranje (veličina pora: 0,2-1,2 µm) koje se sastoje od polietersulfona, poliviniliden difluorida, ili miješanih estera celuloze.

9. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem. Ne tresti vrećicu.
10. Prije primjene, vizualno pregledajte infuzijsku vrećicu da nema vidljivih čestica ili promjene boje. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez vidljivih čestica. Ne primijeniti infuzijsku vrećicu ako primijetite čestice ili promjenu boje.
11. Bacite sav neiskorišteni dio preostao u jednodoznim bočicama.

Primjena

12. Primijenite infuziju tijekom 30 minuta intravenskom linijom. Ne primjenjivati brzo intravenskom ili bolusnom injekcijom.

Nisu zapažene nekompatibilnosti s medicinskim proizvodom zatvorenog sustava za prijenos koji se sastoji od akrilonitril butadien stirena (ABS), akrila, aktivnog ugljena, monomera etilen propilen diena, metakrilata ABS, polikarbonata, poliizoprena, polioksimetilena, PP, silikona, nehrđajućeg čelika, termoplastičnog elastomera za rekonstituiranu otopinu.

13. Ne primjenjivati istodobno druge lijekove istom infuzijskom linijom.
14. Tijekom primjene preporučuje se koristiti linijske filtre ili filtre za štrcaljku (veličina pora: 0,2-1,2 µm, preporučeni materijali: polietersulfon, poliviniliden difluorid, miješani esteri celuloze).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Švicarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

– Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

– Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

– Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijski medij, način distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj se Padcev stavi u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Padcev, dobiju sljedeće materijale:

Paket informacija za bolesnike:

- Uputa o lijeku
- Kartica za bolesnika
 - Kartica za bolesnika:
 - Informacija za bolesnike da liječenje lijekom Padcev može uzrokovati kožne reakcije, uključujući teške kožne reakcije kao što su SJS, TEN ili drugi teški osipi.
 - Opis simptoma kožnih reakcija i uputa da odmah potraže medicinsku pomoć jer to mogu biti znakovi teške kožne reakcije.
 - Upozorenje zdravstvenim radnicima koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitne slučajeve, da se bolesnik liječi lijekom Padcev.
 - Kontaktni podaci nadležnog liječnika koji je propisao Padcev.
 - Uputa da bolesnik karticu mora uvijek nositi sa sobom i pokazati je svakom zdravstvenom radniku kojega posjeti.

Nositelj odobrenja obavezan je unutar svakog pakiranja lijeka osigurati karticu za bolesnika čiji je tekst naveden u Prilogu III.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

PADCEV 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
enfortumab vedotin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 20 mg enfortumab vedotina .
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 10 mg enfortumab vedotina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži histidin, histidinklorid hidrat, trehalozu dihidrat i polisorbitat 20

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Ne tresti.
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnom pakiranju.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/21/1615/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PADCEV 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
enfortumab vedotin
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg/ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

PADCEV 30 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
enfortumab vedotin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 30 mg enfortumab vedotina.
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 10 mg enfortumab vedotina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži histidin, histidinklorid hidrat, trehalozu dihidrat i polisorbit 20

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Ne tresti.
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnom pakiranju.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/21/1615/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PADCEV 30 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
enfortumab vedotin
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg/ml

6. DRUGO

SADRŽAJ KARTICE ZA BOLESNIKA

KARTICA ZA BOLESNIKA

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Ovu karticu **uvijek** nosite sa sobom, a osobito kad ste na putovanju ili kad posjećujete nekog drugog liječnika.
- Pobrinite se da pokažete ovu karticu svakom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u slučaju bilo kakvog liječenja odnosno pri svakom posjetu bolnici ili klinici.
- **Odmah** se obratite svom liječniku ako se pojave bilo koje nuspojave, a osobito one navedene u ovoj kartici.

VAŽNE SIGURNOSNE INFORMACIJE ZA BOLESNIKE

Padcev može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i druge teške osipe kao što je simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom).

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo koji od sljedećih simptoma:

- osip ili svrbež koji se i dalje pogoršava ili se vraća nakon liječenja
- mjehuriće na koži ili ljuštenje kože
- bolne ranice ili čireve u ustima ili nosu, grlu ili području genitalija
- vrućicu ili simptome nalik gripu
- ili natečene limfne čvorove

To mogu biti znakovi teške kožne reakcije koja se može javiti dok primete ovaj lijek, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. Ako se ona pojavi, liječnik će Vas nadzirati te će Vam možda dati lijek za liječenje kožne reakcije. Liječnik će možda privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje ako se kožna reakcija pogorša. Ako imate dodatnih pitanja o svom liječenju, obratite se svom liječniku.

VAŽNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

- Ovaj se bolesnik liječi lijekom Padcev (enfortumab vedotin), koji može uzrokovati teške kožne reakcije, uključujući SJS i TEN (pretežno tijekom prvog ciklusa liječenja).
- Simptomi uključuju osip ili svrbež koji se i dalje pogoršava ili se vraća nakon liječenja, mjehuriće na koži ili ljuštenje kože, bolne ranice ili čireve u ustima ili nosu, grlu ili području genitalija, vrućicu ili simptome nalik gripu ili natečene limfne čvorove.
- Vrućica ili simptome nalik gripu mogu biti prvi znak kožne reakcije. Bolesnike treba nadzirati počevši od prvog ciklusa i tijekom cijelog liječenja radi uočavanja kožnih reakcija. Kod blagih do umjerenih kožnih reakcija može se razmotriti primjena topikalnih kortikosteroida/antihistaminika.
- Posumnja li se na SJS ili TEN ili se pojave bulozne lezije, potrebno je **odmah** privremeno prekinuti liječenje i uputiti bolesnika specijalistu; histološka potvrda od presudne je važnosti za rano prepoznavanje jer dijagnoza i intervencija mogu poboljšati prognozu.
- Ako se pojave SJS ili TEN, kožne reakcije stupnja 4 ili rekurentne kožne reakcije stupnja 3, potrebno je trajno obustaviti liječenje.

- Kod kožnih reakcija stupnja 2 koje su praćene vrućicom ili se pogoršavaju te kožnih reakcija stupnja 3 potrebno je prekinuti liječenje dok se one ne ublaže do stupnja ≤ 1 , a zatim nastaviti liječenje istom razinom doze ili razmotriti smanjivanje doze za jednu razinu; razmotrite upućivanje bolesnika specijalistu.

Za više informacija obratite se bolesnikovu hematologu/onkologu te pročitajte informacije o lijeku za enfortumab vedotin dostupne na <https://www.ema.europa.eu/>.

Moje ime: _____

Moj kontaktni broj: _____

Kontakt u hitnom slučaju: _____

Telefonski broj kontakta u hitnom slučaju: _____

Ime hematologa/onkologa/onkološke medicinske sestre: _____

Kontaktni broj: _____

Kontaktni broj izvan radnog vremena: _____

Naziv bolnice u kojoj se liječim: _____

Kontaktni broj bolnice: _____

Datum početka liječenja lijekom PADCEV: _____

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Padcev 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Padcev 30 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju enfortumab vedotin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Padcev i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete Padcev
3. Kako se Padcev primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Padcev
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Padcev i za što se koristi

Padcev sadrži djelatnu stvar enfortumab vedotin koja se sastoji od monoklonskog protutijela povezanog s tvari namijenjenom ubijanju stanica raka. Monoklonsko protutijelo prepoznaje određene stanice raka i isporučuje tvar u stanice raka.

Ovaj se lijek koristi u odraslih za liječenje vrste karcinoma koja se naziva rak mokraćnog mjehura (urotelni karcinom). Ljudi dobivaju Padcev kad se njihov rak proširio ili se operacijom ne može ukloniti.

Padcev se daje osobama koje su primile lijek za imunoterapiju i koje su također primile kemoterapijski lijek koji sadrži platinu.

2. Što morate znati prije nego dobijete Padcev

Ne smijete dobiti Padcev

- ako ste alergični na enfortumab vedotin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se odmah svom liječniku ako:

- imate bilo koji od sljedećih simptoma kožne reakcije:
 - osip ili svrbež koji se i dalje pogoršava ili se vraća nakon liječenja,
 - mjehuriće ili ljuštenje kože,
 - bolne rane ili čirevi u ustima ili nosu, grlu ili području genitalija,
 - vrućicu ili simptome nalik gripi,
 - ili natečene limfne čvorove.

To mogu biti znakovi teške kožne reakcije koja se može dogoditi tijekom primanja ovog lijeka, posebno tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. Ako se dogodi, liječnik će Vas nadzirati i može Vam dati lijek za liječenje Vašeg stanja kože. Ona ili on mogu pauzirati liječenje dok se simptomi ne smanje. Ako Vam se kožna reakcija pogorša, Vaš liječnik možda prekine liječenje. Ove se informacije navode i u Kartici za bolesnika, koja se nalazi u pakiranju lijeka. Važno je da tu Karticu nosite sa sobom i pokažete je svakom zdravstvenom radniku kojega posjetite.

- imate bilo kakve simptome visokog šećera u krvi, uključujući često mokrenje, povećanu žeđ, zamagljen vid, smetenost, omamljenost, gubitak apetita, voćni miris daha, mučninu, povraćanje ili bol u trbuhu. Tijekom liječenja možete razviti povišeni šećer u krvi.
- imate bilo kakve simptome živčanih problema (neuropatija) kao što su utrnulost, trnci ili osjećaj trnaca u rukama ili nogama ili slabost mišića. Ako se to pojavi, Vaš liječnik može pauzirati liječenje dok se simptomi ne ublaže ili smanjiti Vašu dozu. Ako Vam se simptomi pogoršaju, Vaš liječnik možda prekine liječenje.
- imate problema s očima poput suhoće očiju tijekom liječenja. Tijekom primanja lijeka Padcev možete razviti probleme suhoće očiju.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Padcev

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol) jer mogu povećati količinu lijeka Padcev u krvi. Ako inače uzimate neki od tih lijekova, Vaš ga liječnik može promijeniti i propisati Vam drugi lijek tijekom liječenja.

Trudnoća i dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego započnete uzimati ovaj lijek.

Ne smijete koristiti ovaj lijek tijekom trudnoće. Padcev može naštetiti Vašoj nerođenoj bebi.

Ako ste žena u reproduktivnoj dobi koja počinje uzimati ovaj lijek, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 12 mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka Padcev.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u Vaše mlijeko i može li naškoditi Vašem djetetu. Nemojte dojiti tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka Padcev.

Muškarcima koji se liječe ovim lijekom preporučuje se zamrznuti i pohraniti uzorke sperme prije liječenja. Muškarcima se savjetuje da ne začinju dijete tijekom liječenja ovim lijekom i do 9 mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako se osjećate loše tijekom liječenja.

3. Kako se Padcev primjenjuje

Primit ćete Padcev u bolnici ili na klinici, pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni takvih liječenja.

Koliko ćete lijeka Padcev primiti

Preporučena doza ovog lijeka je 1,25 mg/kg 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana. Vaš liječnik će odlučiti koliko Vam liječenja treba.

Kako ćete primiti lijek Padcev

Primat ćete lijek Padcev intravenskom infuzijom u Vašu venu tijekom 30 minuta. Padcev će se prije upotrebe dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži glukozu, natrijev klorid ili otopinu Ringerovog laktata.

Ako ste propustili dozu lijeka Padcev

Vrlo je važno da se pridržavate svih zakazanih termina za primanje lijeka Padcev. Ako propustite termin, pitajte svog liječnika kada treba zakazati sljedeću dozu.

Ako prestanete primati lijek Padcev

Nemojte prekidati liječenje lijekom Padcev osim ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom. Prestanak liječenja može zaustaviti učinak lijeka.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke moguće nuspojave mogu biti ozbiljne:

- **Kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroza i drugi teški osipi kao što su simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom).** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova teške kožne reakcije: osip ili svrbež koji se i dalje pogoršava ili se vraća nakon liječenja, mjehuriće ili ljuštenje kože, bolne rane ili čireve u ustima ili nosu, grlu ili području genitalija, vrućicu ili simptome nalik gripi ili natečene limfne čvorove (učestalost nepoznata).
- **Visoki šećer u krvi (hiperglikemija).** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate simptome visokog šećera u krvi, uključujući: često mokrenje, povećanu žeđ, zamagljen vid, smetenost, omamljenost, gubitak apetita, voćni miris daha, mučninu, povraćanje ili bol u trbuhu (može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- **Problemi sa živcima (periferna neuropatija) kao što su motorička neuropatija, senzomotorička neuropatija, parestezija, hipoestezija i mišićna slabost).** Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi utrnulost, trnci ili osjećaj trnaca u rukama ili nogama ili slabost mišića (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- **Curenje lijeka Padcev iz vene u tkiva oko mjesta infuzije (ekstravazacija).** Odmah obavijestite svog liječnika ili zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakvo crvenilo, oticanje, svrbež ili nelagodu na mjestu infuzije. Ako lijek Padcev procuri s mjesta injekcije ili iz vene u obližnju kožu ili tkiva, može izazvati reakciju na mjestu infuzije. Te se reakcije mogu javiti odmah nakon primanja infuzije, ali ponekad se mogu dogoditi i nekoliko dana nakon infuzije (može se javiti u do 1 na 100 osoba).

Druge moguće nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- niski broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- mučnina, proljev i povraćanje
- umor
- smanjen apetit
- promjena u osjetu okusa
- suhoća očiju
- ispadanje kose
- gubitak tjelesne težine
- suha koža ili svrbež kože
- osip
- ravne ili crvene podignute kvržice na koži
- porast jetrenih enzima (aspartat aminotransferaza [AST] ili alanin aminotransferaza [ALT])

Često (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba):

- neuobičajeno hodanje (poremećaj hoda)
- crvenilo očiju
- koprivnjača na koži
- crvenilo kože
- upaljene, ispucale i grube mrlje kože koje svrbe
- crvenilo i trnci na dlanovima ili tabanima
- ljuštenje kože
- vrijeđ u ustima
- osip sa popratnim simptomima: svrbež, crvenilo, crvene izbočine ili crvene mrlje na koži, mjehurići ispunjeni tekućinom, veliki mjehurići, oštećenja kože

Manje često (mogu se javiti u više od 1 na 1 000 osoba):

- nadraženost kože
- osjećaj žarenja na koži
- problemi koji utječu na funkciju živaca koji uzrokuju čudne osjećaje ili probleme s kretanjem
- smanjenje veličine mišića
- krvavi mjehurići
- alergijska reakcija na koži
- osip s popratnim simptomima: mrlje koje izgledaju kao male mete, ljuštenje kože, ravni mjehurići ispunjeni tekućinom
- ljuštenje kože po cijelom tijelu
- upala u kožnim naborima uključujući prepone
- mjehurići ili oštećenja nalik mjehurićima na koži
- upala ili svrbež koji se pojavljuju samo na nogama i stopalima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Padcev

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake roka valjanosti.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (temperatura između 2 °C i 8 °C). Ne zamrzavati.

Nemojte čuvati bilo koji neiskorišteni dio otopine za infuziju za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Padcev sadrži

- Djelatna tvar je enfortumab vedotin.
- Jedna bočica od 20 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 20 mg enfortumab vedotina.
- Jedna bočica od 30 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 30 mg enfortumab vedotina.
- Nakon pripreme, jedan ml otopine sadrži 10 mg enfortumab vedotina

Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat i polisorbit 20.

Kako Padcev izgleda i sadržaj pakiranja

Padcev prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je liofilizirani prašak bijele do gotovo bijele boje. Padcev se isporučuje u kutiji koja sadrži 1 staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
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 hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.
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 4401320

România

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za pripremu i primjenu

Rekonstitucija u jednodoznoj bočici

1. Slijedite postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje lijekova protiv raka.
2. Primijenite prikladnu aseptičku tehniku za rekonstituciju i pripremu otopina za primjenu doze.
3. Izračunajte preporučenu dozu na temelju tjelesne težine bolesnika kako biste odredili broj i jačinu (20 mg ili 30 mg) potrebnih bočica.
4. Rekonstituirajte svaku bočicu na sljedeći način i, ako je moguće, usmjerite mlaz sterilne vode za injekcije duž stijenki bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak:
 - a. Bočica od 20 mg: Dodajte 2,3 ml sterilne vode za injekcije, čime se dobiva 10 mg/ml enfortumab vedotina.
 - b. Bočica od 30 mg: Dodajte 3,3 ml sterilne vode za injekcije, čime se dobiva 10 mg/ml enfortumab vedotina.
5. Polako vrtite svaku bočicu dok se sadržaj potpuno ne otopi. Ostavite rekonstituirane bočice da se slegnu najmanje 1 minutu dok mjehurići ne nestanu. Ne tresti bočicu.
6. Vizualno pregledajte otopinu da nema stranih čestica ili promjene boje. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez vidljivih čestica. Bacite sve bočice s vidljivim česticama ili promjenom boje.

Razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici

7. Izvucite izračunatu količinu rekonstituirane otopine iz jedne ili više bočica i prenesite u infuzijsku vrećicu.
8. Razrijedite enfortumab vedotin otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom za injekciju Ringerova laktata. Veličina infuzijske vrećice treba omogućiti dovoljno otapala da dostigne konačnu koncentraciju od 0,3 mg/ml do 4 mg/ml enfortumab vedotina.

Razrijeđena otopina za primjenu doze enfortumab vedotina kompatibilna je s intravenskim infuzijskim vrećicama koje se sastoje od polivinilklorida (PVC), etilvinilacetata, poliolefina poput polipropilena (PP) ili i.v. boca koje se sastoje od polietilena (PE), glikolom modificiranog polietilentereftalata i infuzijskih kompleta koji se sastoje od PVC-a s plastifikatorom (bis(2-etilheksil) ftalatom (DEHP) ili tris(2-etilheksil) trimelitatom (TOTM)), PE i s membranama za filtriranje (veličina pora: 0,2-1,2 µm) koje se sastoje od polietersulfona, poliviniliden difluorida, ili miješanih estera celuloze.

9. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem. Ne tresti vrećicu.
10. Prije primjene, vizualno pregledajte infuzijsku vrećicu da nema vidljivih čestica ili promjene boje. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez vidljivih čestica. Ne primijeniti infuzijsku vrećicu ako primijetite čestice ili promjenu boje.
11. Bacite sav neiskorišteni dio preostao u jednodoznim bočicama.

Primjena

12. Primijenite infuziju tijekom 30 minuta intravenskom linijom. Ne primjenjivati brзом intravenskom ili bolusnom injekcijom.

Nisu zapažene nekompatibilnosti s medicinskim proizvodom zatvorenog sustava za prijenos koji se sastoji od akrilonitril butadien stirena (ABS), akrila, aktivnog ugljena, monomera etilen propilen diena, metakrilata ABS, polikarbonata, poliizoprena, polioksimetilena, PP, silikona, nehrđajućeg čelika, termoplastičnog elastomera za rekonstituiranu otopinu.

13. Ne primjenjivati istodobno druge lijekove istom infuzijskom linijom.
14. Tijekom primjene preporučuje se koristiti linijske filtre ili filtre za štrcaljku (veličina pora: 0,2-1,2 μm , preporučeni materijali: polietersulfon, poliviniliden difluorid, miješani esteri celuloze).

Zbrinjavanje

Padcev je samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.