

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Padcev 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Padcev 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Padcev 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

20 mg enfortumab vedotint tartalmaz a por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegenként.

Padcev 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

30 mg enfortumab vedotint tartalmaz a por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegenként.

10 mg enfortumab vedotint tartalmaz az elkészített oldat milliliterenként.

Az enfortumab vedotin egy teljesen humán IgG1-kappa antitestet tartalmaz, amelyet egy proteolitikusan hasítható maleimido-kaproil-valin-citrullin linkerrel konjugáltak a monometilaurisztatin E (MMAE) nevű mikrotubulus-bontó szerhez.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Padcev monoterápiaként olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik korábban platina-alapú kemoterápiában részesültek, és programozott sejthalál receptor-1- vagy programozott sejthalál ligand-1-gátlót kaptak (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Padcev-kezelés daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos javaslata alapján és felügyelete mellett alkalmazandó. A kezelés megkezdése előtt a megfelelő vénás hozzáférés biztosítása szükséges (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Az enfortumab vedotin ajánlott dózisa 1,25 mg/ttkg (legfeljebb maximum 125 mg a ≥ 100 kg testtömegű betegek esetében) intravénás infúzióként 30 perc alatt beadva, 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján, a betegség progressiójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

1. táblázat – Javasolt dóziscsökkentések mellékhatások esetén

	Dózisszint
Kezdő dózis	1,25 mg/ttkg, legfeljebb 125 mg
Első dóziscsökkentés	1,0 mg/ttkg, legfeljebb 100 mg
Második dóziscsökkentés	0,75 mg/ttkg, legfeljebb 75 mg
Harmadik dóziscsökkentés	0,5 mg/ttkg, legfeljebb 50 mg

Dózismódosítások

2. táblázat – Dózis felfüggesztése, csökkentése és leállítása lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő betegekre vonatkozóan

Mellékhatás	Súlyosság*	Dózismódosítás*
Bőrreakciók	Gyanított Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxikus epidermalis nekrolízis (TEN) vagy bullosus léziók	A kezelést azonnal fel kell függeszteni, és a beteget megfelelő szakorvoshoz kell beutalni.
	Igazolt SJS vagy TEN; 4-es vagy rekurrens 3-as fokozatú	A kezelést véglegesen le kell állítani.
	Romló 2-es fokozatú Lázzal társult 2-es fokozatú 3-as fokozatú	<ul style="list-style-type: none"> • A kezelést fel kell függeszteni a ≤ 1-es fokozat eléréséig. • Megfontolandó a megfelelő szakorvoshoz történő beutalás. • Azonos dózisszinten folytatható a kezelés, vagy megfontolandó a dózis egy dózisszinttel való csökkentése (lásd 1. táblázat).
Hyperglykaemia	Vércukorszint > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> • Fel kell függeszteni, amíg az emelkedett vércukorszint el nem éri a $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) értéket.

		<ul style="list-style-type: none"> • A kezelést azonos dózisszinten kell folytatni.
Perifériás neuropathia	2-es fokozat	<ul style="list-style-type: none"> • Fel kell függeszteni az ≤ 1-es fokozat eléréséig. • Első előfordulás esetén a kezelést azonos dózisszinten kell folytatni. • Ismétlődő előfordulás esetén a kezelést fel kell függeszteni a ≤ 1-es fokozat eléréséig, majd egy dózisszinttel csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 1. táblázat).
	≥ 3 -as fokozat	A kezelést véglegesen le kell állítani.

*A toxicitás besorolása a National Cancer Institute (Nemzeti Rákkutató Intézet) Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) szerint történt, ahol az 1-es fokozat enyhe, a 2-es fokozat mérsékelt, a 3-as fokozat súlyos, a 4-es fokozat pedig életveszélyes.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe (kreatinin clearance [CrCL] > 60 – 90 ml/perc), közepesen súlyos (CrCL 30 – 60 ml/perc) vagy súlyos (CrCL 15 – <30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az enfortumab vedotint nem vizsgálták végstádiumú (CrCL < 15 ml/perc) vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe májkárosodásban (összbilirubin 1 – $1,5 \times$ a normálérték felső határa (ULN) és glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) bármennyi, vagy az összbilirubin \leq ULN és GOT $>$ ULN) szenvedő betegeknél. Az enfortumab vedotint mindössze néhány közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteg esetében vizsgálták, illetve egyáltalán nem vizsgálták súlyos májkárosodás esetén (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az enfortumab vedotinnak gyermekeknél és serdülőknél a lokálisan előrehaladott vagy a metasztatikus urotheliális karcinóma javallat tekintetében nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Padcev intravénásan alkalmazandó. Az ajánlott dózist intravénás infúzió formájában kell beadni 30 perc alatt. Az enfortumab vedotint tilos intravénás lökés vagy bólus injekció formájában beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Bőrreakciók

Az enfortumab vedotin alkalmazásával összefüggő bőrreakciókat az enfortumab vedotin bőrben expresszált nektin-4-hez való kötődése eredményezi. A láz vagy az influenzaszerű tünetek súlyos bőrreakció első jelei lehetnek, ezért ha ezek fennállnak, a betegeket megfigyelés alatt kell tartani.

Enyhétől közepesen súlyos fókig terjedő bőrreakciók, elsősorban maculopapulosus kiütés kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az enfortumab vedotinnal kezelt betegeknél halálos kimenetelű súlyos bőrt érintő mellékhatások, többek között SJS és TEN is jelentkeztek, jellemzően a kezelés első ciklusában. Klinikai vizsgálatokban a súlyos bőrreakciók kialakulásáig eltelt medián idő 0,6 hónap volt (tartomány: 0,1–6,4 hónap).

A bőrreakciók észlelése érdekében a betegeket az első ciklustól kezdve a kezelés teljes ideje alatt megfigyelés alatt kell tartani. Az enyhe-közepesen súlyos bőrreakciók esetén megfontolható megfelelő kezelés, például lokális kortikoszteroidok és antihisztaminok alkalmazása. Gyanított SJS, TEN, vagy bullosus léziók kialakulása esetén azonnal függeszse fel a kezelést, és utalja be a beteget a megfelelő szakorvoshoz; a szövettani megerősítés – beleértve a többszöri biopszia megfontolását – kritikus a korai felismeréshez, mivel a diagnózis és a beavatkozás javíthatja a prognózist. Igazolt SJS vagy TEN, 4-es fokozatú vagy rekurrens súlyos bőrreakciók esetén véglegesen állítsa le a Padcev alkalmazását. Amennyiben romló 2-es fokozatú, lázzal társult 2-es fokozatú vagy 3-as fokozatú bőrreakciók alakulnak ki, a kezelést fel kell függeszteni a ≤ 1 -es fokozat eléréséig és megfontolandó a megfelelő szakorvoshoz történő beutalás. A kezelés azonos dózisszinten folytatható, vagy megfontolandó a dózis egy dózisszinttel való csökkentése (lásd 4.2 pont).

Hyperglykaemia

Hyperglykaemia és diabeteses ketoacidózis (DKA) előfordulásáról (néhány halálos kimenetelű esetet is beleértve) számoltak be az enfortumab vedotinnal kezelt betegeknél, már fennálló és nem fennálló diabetes mellitus esetén (lásd 4.8 pont). Hyperglykaemia gyakrabban fordult elő azoknál, akiknél már korábban fennállt hyperglykaemia, illetve magas testtömegindexű ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) betegeknél. Azokat a betegeket, akiknél a kiindulási HbA_{1c}-szint $\geq 8\%$ volt, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Az adagolás megkezdése előtt, továbbá – ha az klinikailag indokolt – a kezelés teljes időtartama alatt ellenőrizni kell a vércukorszintet azon betegek esetén, akiknél kialakult vagy fennáll a diabetes mellitus vagy a

hyperglykaemia kialakulásának kockázata. Ha a vér glükózsintje $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl) érték fölé emelkedett, a Padcev alkalmazását fel kell függeszteni addig, amíg el nem éri a $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) értéket és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Perifériás neuropathia

Az enfortumab vedotinnal kezelt betegeknél perifériás neuropathia, elsősorban perifériás szenzoros neuropathia előfordulásáról számoltak be, többek között ≥ 3 -as fokozatú reakciókról is (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket, akiknél már fennállt ≥ 2 -es fokozatú perifériás neuropathia, kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegeket megfigyelés alatt kell tartani az újonnan kialakuló vagy rosszabbodó perifériás neuropathia észlelése céljából, mivel ezeknél a betegeknél az enfortumab vedotin alkalmazásának késleltetésére, dózisének csökkentésére vagy a kezelés leállítására lehet szükség (lásd 1. táblázat). A Padcev alkalmazását véglegesen le kell állítani ≥ 3 -as fokozatú perifériás neuropathia esetén (lásd 4.2 pont).

Szembetegségek

Az enfortumab vedotinnal kezelt betegeknél szembetegségek, elsősorban szemszárazság kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeket a szembetegségek észlelése érdekében megfigyelés alatt kell tartani. A szemszárazság profilaxisa érdekében megfontolandó műkönny alkalmazása, a szemtünetek hosszan tartó fennállása vagy rosszabbodása esetén pedig a beteg szemészeti kivizsgálásra való beutalása.

Extravasatio az infúzió beadásának helyén

Az enfortumab vedotin beadását követően bőr- és lágyrészsérülésről számoltak be, amikor extravasatio történt (lásd 4.8 pont). A Padcev beadásának megkezdése előtt a megfelelő vénás hozzáférés biztosítása szükséges, és az infúzió beadási helyén kialakuló potenciális extravasatio észlelése érdekében a beadás ideje alatt tartsa megfigyelés alatt a beteget. Extravasatio esetén állítsa le az infúziót, és tartsa megfigyelés alatt a beteget a mellékhatások észlelése céljából.

Embriofötális toxicitás és fogamzásgátlás

A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokról (lásd 4.6 és 5.3 pont). Fogamzóképes nők számára javasolni kell terhességi teszt elvégzését az enfortumab vedotinnal való kezelés megkezdése előtti 7 napon belül, továbbá hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazását a kezelés teljes időtartama alatt és annak befejezését követően még legalább további 12 hónapig. Az enfortumab vedotinnal kezelt férfiak számára nem ajánlott a gyermeknemzés a kezelés ideje alatt, valamint a Padcev utolsó dózisát követően legalább 9 hónapig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hivatalos gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat az enfortumab vedotin esetében nem végeztek. Az enfortumab vedotin és a CYP3A4 (szubsztrátok) által metabolizált gyógyszerek együttes alkalmazása esetén nem áll fenn farmakokinetikai kölsönhatások kialakulásának klinikailag releváns kockázata (lásd 5.2 pont).

Egyéb gyógyszerek hatása az enfortumab vedotinra

CYP3A4-inhibitorok, -szubsztrátok és -induktorok

Fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés (PBPK) alapján az enfortumab vedotin ketokonazollal (ami egy kombinált P-gp- és erős CYP3A4-inhibitor) történő együttes alkalmazása várhatóan kismértékben növeli a nem konjugált MMAE C_{max} -t, illetve az AUC-expozíciót, miközben az ADC-expozíció változatlan marad. CYP3A4-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges. Az egyidejűleg erős CYP3A4-inhibitorokat (úgy mint boceprevir, klaritromicin, kobicisztat, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) kapó betegeknél szorosabb megfigyelés szükséges a toxicitás jeleinek észlelése érdekében.

A nem konjugált MMAE várhatóan nem módosítja azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek AUC-értékét, amelyek CYP3A4-szubsztrátok (úgy mint midazolám).

Az erős CYP3A4-induktorok (úgy mint rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) mérsékelten csökkenthetik a nem konjugált MMAE expozícióját (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nők számára javasolt terhességi tesztet végezni a kezelés megkezdése előtti 7 napon belül. Fogamzóképes nők számára javasolni kell hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazását a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a kezelés befejezését követően még legalább további 12 hónapig. Az enfortumab vedotinnal kezelt férfiak számára nem ajánlott a gyermeknemzés a kezelés ideje alatt, valamint a Padcev utolsó dózisát követően legalább 9 hónapig.

Terhesség

Állatokkal végzett vizsgálatok eredményei alapján a Padcev terhes nőknél történő alkalmazása magzatkárosodást okozhat. Nőstény patkányokkal végzett embriofötális fejlődésvizsgálatokban kimutatták, hogy az enfortumab vedotin intravénás alkalmazása az életképes magzatok számának csökkenését, csökkent alomméretet és a korai reszorpció megnövekedett számát eredményezte (lásd 5.3 pont). A Padcev alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enfortumab vedotin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatást fel kell függeszteni a Padcev-kezelés teljes időtartama alatt, valamint az utolsó dózist követően még legalább további 6 hónapig.

Termékenység

Patkányoknál az enfortumab vedotin ismételt adagolása testicularis toxicitást eredményezett, és befolyásolhatja a hímek termékenységét. Kimutatták, hogy az MMAE aneugén tulajdonságokkal

rendelkezik (lásd 5.3 pont). Ezért az ezzel a készítménnyel kezelt férfiak számára javasolt az ondó fagyasztása és tárolása a kezelés megkezdése előtt. A Padcev humán termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Padcev nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enfortumab vedotin alkalmazásával összefüggő leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: alopecia (48,8%), kimerültség (46,8%), csökkent étvágy (44,9%), perifériás szenzoros neuropathia (38,7%), hasmenés (37,6%), émelygés (36%), viszketés (33,4%), dysgeusia (29,9%), anaemia (26,5%), testtömegcsökkenés (23,4%), maculopapulosus kiütés (22,9%), száraz bőr (21,6%), hányás (18,4%), glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz) szintjének emelkedése (15,3%), hyperglykaemia (13,1%), szemszárazság (12,8%), glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) szintjének emelkedése (12,1%) és kiütés (10,4%).

A leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások a hasmenés (2%) és a hyperglykaemia (2%) voltak. Mellékhatások következtében a betegek 9%-a hagyta abba véglegesen az enfortumab vedotin alkalmazását; a dózisleállításhoz vezető leggyakoribb ($\geq 2\%$) mellékhatás a perifériás szenzoros neuropathia (4%) volt. A dózis felfüggesztéséhez vezető mellékhatások a betegek 44%-ánál jelentkeztek; a dózis felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb ($\geq 2\%$) mellékhatás a perifériás szenzoros neuropathia (15%), a kimerültség (7%), a maculopapulosus kiütés (4%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedése (4%), a glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedése (4%), az anaemia (3%), a hasmenés (3%) és a hyperglykaemia (3%) volt. A betegek 30%-ánál volt szükség dóziscsökkentésre mellékhatás következtében; a dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb mellékhatások a perifériás szenzoros neuropathia (10%), a kimerültség (5%), a maculopapulosus kiütés (4%) és a csökkent étvágy (2%) voltak.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

A monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin biztonságosságát 680, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedő betegnél vizsgálták, akik a klinikai vizsgálatok keretében 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján 1,25 mg/ttkg készítményt kaptak (lásd 3. táblázat). A betegek enfortumab vedotin kezelési idejének mediánja 4,7 hónap volt (tartomány: 0,3-34,8 hónap).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások súlyosság szerinti csökkenő sorrendben szerepelnek.

3. táblázat – Mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anaemia
Nem ismert ¹	Neutropenia, lázas neutropenia, csökkent neutrofilszám
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hyperglykaemia, csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Perifériás szenzoros neuropathia, dysgeusia
Gyakori	Perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzomotoros neuropathia, paraesthesia, hypaesthesia, járászavar, izomgyengeség
Nem gyakori	Demielinizációs polyneuropathia, polyneuropathia, neurotoxicitás, motoros diszfunkció, dysaesthesia, izom atrofíája, neuralgia, nervus peroneus bénulás, szenzoros kiesés, bőr égő érzése, égő érzés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nagyon gyakori	Szemszárazság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hasmenés, hányás, émelygés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Alopecia, viszketés, kiütés, maculopapulosus kiütés, bőrszárazság
Gyakori	Gyógyszer okozta kiütés, bőr exfoliatio, conjunctivitis, dermatitis bullosa, felhólyagosodás, stomatitis, palmo-plantáris erythrodysesthesia, ekcéma, erythema, erythemás kiütés, maculosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, vesiculosus kiütés
Nem gyakori	Exfoliatív generalizált dermatitis, erythema multiforme, exfoliatív kiütés, pemphigoid, maculovesiculosus kiütés, dermatitis, allergiás dermatitis, kontakt dermatitis, intertrigo, bőrirritáció, sztázis dermatitis, vérhólyag
Nem ismert ¹	Toxikus epidermalis nekrolízis, Stevens–Johnson-szindróma, epidermalis nekrozis, gyógyszerrel kapcsolatos szimmetrikus intertriginosus és flexuralis exanthema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Kimerültség
Gyakori	Extravasatio az infúzió helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, testtömegcsökkenés

¹Forgalomba hozatalt követő globális tapasztalatok alapján.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Immunogenitás

Összesen 590 betegnél vizsgálták az immunogenitást 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotin esetében; 15 betegnél igazolták kiinduláskor gyógyszerelleni antitestek (*anti-drug antibodies* - ADA) jelenlétét, a kiinduláskor negatív eredményt mutató betegek közül (n = 575) összesen 16 (2,8%) lett utólag pozitív (13 átmenetileg, 3 tartósan). A Padcev-vel szemben antitesttel rendelkező betegek korlátozott száma miatt nem vonhatók le következtetések az immunogenitás hatásosságra, biztonságosságra vagy farmakokinetikai tulajdonságokra gyakorolt potenciális hatásáról.

Bőrreakciók

Klinikai vizsgálatokban az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal kezelt 680 beteg 55%-ánál (375) fordult elő bőrreakció. Súlyos lefolyású (3-as vagy 4-es fokozatú) bőrreakció a betegek 13%-ánál (85) jelentkezett, és ezek többsége maculopapulosus kiütés, erythemás kiütés, kiütés vagy gyógyszer okozta kiütés volt. A súlyos bőrreakciók kialakulásáig eltelt medián idő 0,62 hónap volt (tartomány: 0,1–6,4 hónap). Súlyos kimenetelű bőrreakciók a betegek 3,8%-ánál (26) jelentkeztek.

Az EV-201 (n = 214) klinikai vizsgálatban azon betegek körében, akik bőrreakciót tapasztaltak, a teljes gyógyulási arány 75% volt, 14%-nál pedig részleges javulás mutatkozott (lásd 4.4 pont).

Hyperglykaemia

Klinikai vizsgálatokban az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal kezelt 680 beteg 14%-ánál (98) fordult elő hyperglykaemia (vér glükózsintje > 13,9 mmol/l). A betegek 2,2%-ánál alakult ki súlyos kimenetelű hyperglykaemia, 7%-ánál súlyos lefolyású (3–4-es fokozatú) hyperglykaemia, 0,3%-uknál pedig halálos kimenetelű esemény következett be, egy hyperglykaemia, egy pedig diabeteses ketoacidosis miatt. A 3–4-es fokozatú hyperglykaemia előfordulási aránya következetesen emelkedett magasabb testtömegindexszel, illetve magasabb kiindulási hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}-) szinttel rendelkező betegek körében. A hyperglykaemia kialakulásáig eltelt medián idő 0,6 hónap volt (tartomány: 0,1–20,3 hónap).

Az EV-201 (n = 214) klinikai vizsgálatban a legutóbbi értékeléskor a teljes gyógyulási arány 61% volt, 19%-nál pedig részleges javulás mutatkozott (lásd 4.4 pont).

Perifériás neuropathia

Klinikai vizsgálatokban az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal kezelt 680 beteg 52%-ánál (352) fordult elő perifériás neuropathia. A betegek 4%-ánál alakult ki súlyos (3–4-es fokozatú) perifériás, többek között szenzoros és motoros neuropathia. A legalább 2-es fokozatú esemény kialakulásáig eltelt medián idő 4,6 hónap volt (tartomány: 0,1–15,8 hónap).

Az EV-201 (n = 214) klinikai vizsgálatban a legutóbbi értékeléskor a teljes gyógyulási arány 19% volt, 39%-nál pedig részleges javulás mutatkozott (lásd 4.4 pont).

Szembetegségek

Klinikai vizsgálatokban a betegek 30%-a tapasztalta szemszárazság előfordulását az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal történő kezelés ideje alatt. A szemszárazság kialakulásának következtében a

betegek 1,3%-ánál szakították félbe, illetőleg 0,1%-ánál állították le véglegesen a kezelést. Súlyos (3-as fokozatú) szemszárazság mindössze 3 betegnél (0,4%) jelentkezett. A szemszárazság kialakulásáig eltelt medián idő 1,7 hónap volt (tartomány: 0–19,1 hónap) (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az enfortumab vedotin túladagolásának nincs ismert ellenszere. Túladagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások észlelése céljából, és megfelelő támogató kezelést kell alkalmazni, figyelembe véve a 3,6 napos (ADC), illetve a 2,6 napos (MMAE) felezési időt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC kód: L01FX13

Hatásmechanizmus

Az enfortumab vedotin egy antitest-gyógyszer konjugátum (ADC), amelynek célpontja a nektin-4, ami egy az urotheliális daganatsejtek felületén található adhéziós fehérje. Egy teljesen humán IgG1-kappa antitestet tartalmaz, amelyet az MMAE nevű mikrotubulus-bontó szerhez konjugáltak proteolitikusan hasítható maleimido-kaproil-valin-citrullin linkerrel. Nem klinikai adatok arra utalnak, hogy az enfortumab vedotin daganatellenes aktivitása az ADC nektin-4-et expresszáló sejtekhez való kötődésén alapul, melyet az ADC-nektin-4-komplex internalizációja, majd az MMAE proteolitikus hasítás révén történő felszabadulása követ. Az MMAE felszabadulása szétzúrodja a sejten belüli mikrotubulus-hálózatot, melynek hatására leáll a sejtciklus, és apoptózis következik be. Az enfortumab vedotin által célzott sejtekből felszabaduló MMAE át tud terjedni a közelben lévő, nektin-4-et alacsony szinten expresszáló sejtekre, és citotoxikus sejthalált eredményez.

Szív-elektrofiziológia

Egy előrehaladott urotheliális karcinómában szenvedő betegek körében végzett vizsgálat EKG-adatai alapján az enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg ajánlott dózis melletti alkalmazása nem nyújtotta meg klinikailag releváns mértékben az átlag QTc-intervallumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztatikus urotheliális karcinoma

EV-301

A Padcev hatásosságát a nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú, multicentrikus EV-301 vizsgálatban értékelték, melybe 608 olyan, lokálisan előrehaladott vagy metastatikus urotheliális karcinómában szenvedő beteget vontak be, akiket korábban platina-alapú kemoterápiával és programozott sejthalál receptor-1- (PD-1) vagy programozott sejthalál ligand-1- (PD-L1) gátlóval kezeltek. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (*overall survival*, OS) volt, a másodlagos végpontok pedig a progressziómentes túlélés (*progression free survival*, PFS) és az objektív válaszarány (*objective response rate*, ORR) voltak (a PFS-t és az ORR-t vizsgálói értékelés alapján, a RECIST v1.1 használatával értékelték ki). A betegeket 1:1 arányban randomizálták, vagy 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján alkalmazott 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotin-kezelésre, vagy az alábbi kemoterápiák egyikének alkalmazására (a vizsgálóorvosa döntésétől függően): docetaxel 75 mg/m² (38%), paclitaxel 175 mg/m² (36%) vagy vinflunin 320 mg/m² (25%) 21 napos ciklusok 1. napján.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél aktív központi idegrendszert érintő (CNS) metastázisok voltak jelen, vagy legalább 2-es fokozatú szenzoros vagy motoros neuropathiájuk volt, akiknél az anamnézisben humán immundeficiencia-vírus- (HIV) fertőzés (HIV 1 vagy 2) szerepelt, valamint akiknél aktív hepatitis B- vagy C-fertőzés, illetőleg nem kontrollált diabetes állt fenn (definíció szerint HbA_{1c} ≥ 8% vagy HbA_{1c} ≥ 7 társuló diabeteses tünetekkel).

A medián életkor 68 év volt (tartomány: 30–88 év), 77% volt férfi, és a betegek többsége fehér (52%) vagy ázsiai (33%) volt. Valamennyi beteg esetében az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítményszórási státusz 0 (40%) vagy 1 (60%) volt. A betegek 95%-ánál metastatikus, 5%-ánál pedig lokálisan előrehaladott betegség állt fenn. A betegek 80%-ánál voltak jelen visceralis metastázisok, 31%-nál máj metastázisok. A betegek 76%-a urotheliális karcinóma/tranzicionális sejtes karcinóma (TCC) szövettannal rendelkezett, 14%-nál kevert urothelialis karcinóma állt fenn, 10%-nál pedig egyéb hisztológiai variánsok. Összesen 76 beteg (13%) részesült a beválasztást megelőzően legalább három vonalbeli szisztémás terápiában. A betegek 52%-a (314) kapott korábban PD-1-inhibítort, 47%-a (284) PD-L1-inhibítort, 1% (9) pedig mindkettőt. A betegek mindössze 18%-ánál (111) jelentkező terápiai válasz a korábbi PD-1- vagy PD-L1-gátló-kezelésre. A betegek 63%-a (383) kapott korábban ciszplatin-alapú kezelést, 26% (159) karboplatin-alapú kezelést, 11% (65) pedig mindkettőt.

A 4. táblázat az EV-301 vizsgálat hatásossági eredményeit foglalja össze 11,1 hónapos medián utánkövetési idő elteltével (95%-os CI: 10,6–11,6).

4. táblázat – Hatásossági eredmények az EV-301 vizsgálatban

Végpont	Padcev n = 301	Kemoterápia n = 307
Teljes túlélés		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Egyoldali p-érték	0,00142*	

Progressziómentes túlélés[†]		
Eseménynek kitett betegek száma (%)	201 (66,8)	231 (75,2)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Egyoldali p-érték	< 0,00001 [‡]	
Objektív válaszarány (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95%-os CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Egyoldali p-érték	< 0,001 [§]	
Teljes válasz (CR) aránya (%)	4,9	2,7
Részleges válasz (PR) aránya (%)	35,8	15,2
Terápiás válasz időtartama (DOR)		
Medián idő hónapokban (95%-os CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

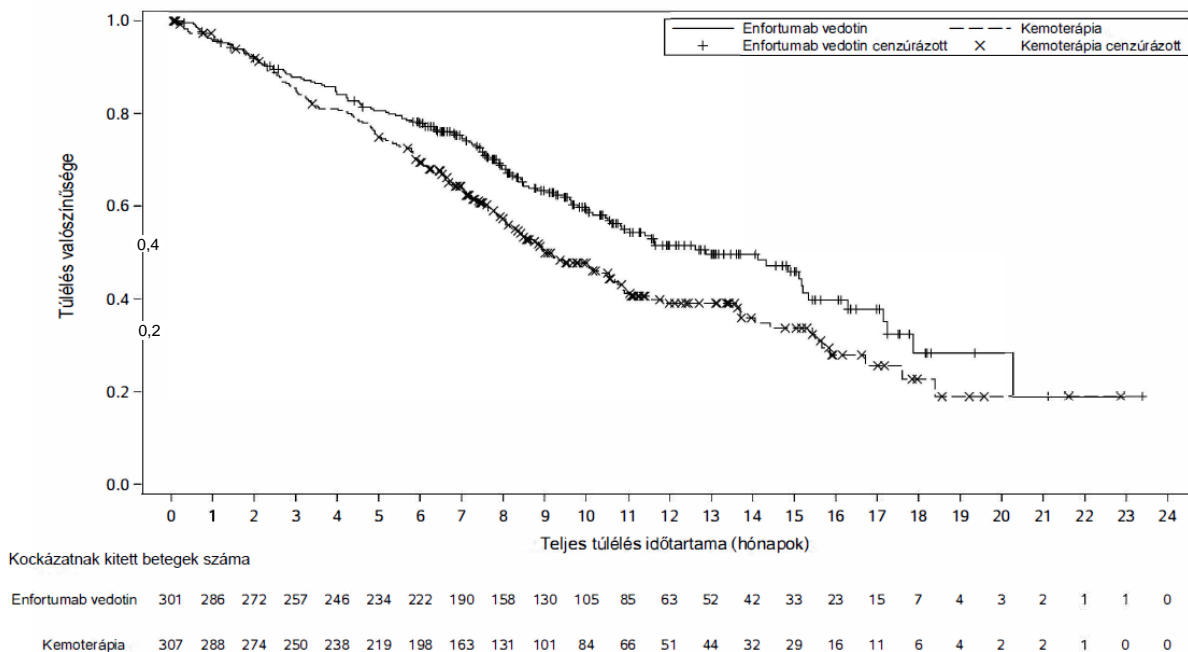
*előre meghatározott hatásossági határérték = 0,00679; egyoldali (korrigálva a 301 megfigyelt halálozás alapján)

[†]RECIST v1.1 szerinti vizsgáloi értékelés alapján megállapítva

[‡]előre meghatározott hatásossági határérték = 0,02189; egyoldali (korrigálva a 432 megfigyelt PFS1-esemény alapján)

[§]előre meghatározott hatásossági határérték = 0,025; egyoldali (korrigálva a 100%-os információhányad alapján)

1. ábra: Kaplan-Meier teljes túlélési görbe



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korcsoportnál eltekint az enfortumab vedotin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől urotheliális karcinóma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Az ADC átlagos becsült dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 12,8 l volt 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotin alkalmazása után. *In vitro* vizsgálatokban az MMAE humán plazmafehérjékhez való kötődésének aránya 68–82% közötti volt. Az MMAE és a plazmafehérjékhez jelentős mértékben kötődő gyógyszerek vonatkozásában nem várható kizorítás. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az MMAE a P-glikoprotein szubsztrátja.

Biotranszformáció

Az enfortumab vedotinból felszabaduló MMAE kis hányada metabolizálódik. *In vitro* adatok alapján az MMAE metabolizációja elsődlegesen a CYP3A4 általi oxidáció révén történik.

Elimináció

Az ADC és a nem konjugált MMAE átlagos clearance-e a betegeknél 0,11 l/óra, illetőleg 2,11 l/óra volt. Az ADC eliminációjának multiexponenciális csökkenése mutatkozott 3,6 napos felezési idővel. Az MMAE eliminációja az enfortumab vedotinból való felszabadulási arány által korlátozottnak bizonyult. Az MMAE eliminációjának multiexponenciális csökkenése mutatkozott 2,6 napos felezési idővel.

Kiválasztás

Az MMAE főként a székletben, míg kisebb arányban a vizeletben választódik ki. Egy MMAE-t tartalmazó másik ADC egyszeri dózisa után az összesen beadott MMAE körülbelül 24%-át nyerték vissza székletből és vizeletből változatlan MMAE formájában egy egyhetes időszak során. A visszanyert MMAE jelentős része a székletben (72%) választódott ki. Az MMAE esetében hasonló kiválasztási profil várható az enfortumab vedotin alkalmazását követően.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a kor (tartomány: 24–90 év; 60% [450/748] > 65 éves, 19% [143/748] > 75 éves) nincs klinikailag jelentős hatással az enfortumab vedotin farmakokinetikájára.

Faj és nem

A populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a faj (69% [519/748] fehér, 21% [158/748] ázsiai, 1% [10/748] fekete és 8% [61/748] egyéb vagy ismeretlen) és a nem (73% [544/748] férfi) nincs klinikailag jelentős hatással az enfortumab vedotin farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Az ADC és a nem konjugált MMAE farmakokinetikáját enyhe ($\text{CrCL} > 60\text{--}90$ ml/perc; $n = 272$), közepesen súlyos ($\text{CrCL} 30\text{--}60$ ml/perc, $n = 315$) vagy súlyos ($\text{CrCL} 15\text{--}<30$ ml/perc; $n = 25$) vesekárosodásban szenvedő betegeknél is vizsgálták 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotin alkalmazását követően. Sem az ADC, sem a nem konjugált MMAE esetében nem figyeltek meg jelentős különbségeket az AUC-expozícióban enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedőknél a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Az enfortumab vedotint nem vizsgálták végstádiumú ($\text{CrCL} < 15$ ml/perc) vesebetegségben szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

A metasztatikus urotheliális karcinómában (UC) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatok adatain alapuló populációs farmakokinetikai elemzés eredményei szerint nem volt jelentős különbség az ADC expozíciójában, a nem konjugált MMAE AUC-értékében azonban 37%-os növekedést figyeltek meg az enyhe májkárosodásban (összbilirubin $1\text{--}1,5 \times \text{ULN}$ és GOT bármennyi, vagy összbilirubin $\leq \text{ULN}$ és GOT $> \text{ULN}$, $n = 65$) szenvedő betegeknél a normál májfunkcióval rendelkezőkhöz képest. Az enfortumab vedotint mindössze néhány olyan betegnél vizsgálták ($n = 3$), akiknél közepesen súlyos fokú májkárosodás volt jelen, illetve egyáltalán nem vizsgálták súlyos májkárosodás esetén. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásnak (összbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ és GOT bármennyi), illetve a májtranszplantációnak az ADC vagy nem konjugált MMAE farmakokinetikájára kifejtett hatása nem ismert.

Fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés előrejelzései

Az enfortumab vedotin ketokonazollal (ami egy kombinált P-gp- és erős CYP3A-inhibitor) való együttes alkalmazása várhatóan kismértékben növeli a nem konjugált MMAE C_{max} - és az AUC-expozíciót, miközben az ADC-expozíció változatlan marad.

Az enfortumab vedotin rifampicinnel (ami egy kombinált P-gp- és erős CYP3A-induktor) való együttes alkalmazása várhatóan mérsékelten csökkenti a nem konjugált MMAE C_{max} -, illetve az AUC-expozíciót, miközben az ADC-expozíció változatlan marad. Előfordulhat, hogy a PBPK modell a rifampicin MMAE C_{max} -értékére gyakorolt teljes hatását alábecsüli.

Az enfortumab vedotin együttes alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a midazolám (szenzitív CYP3A-szubsztrát) expozícióját. Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján az MMAE gátolja a CYP3A4/5 proteint, de a CYP450 egyéb izoformáit nem. Az MMAE nem eredményezett nagyfokú CYP450-enzimindukciót humán hepatocitákban.

In vitro vizsgálatok

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy az MMAE a P-glikoprotein (P-gp) efflux transzporter szubsztrátja és nem inhibitora. *In vitro* vizsgálatok megállapították, hogy az MMAE nem szubsztrátja az emlőrák-rezisztencia-fehérjének (BCRP), a multidrog rezisztencia fehérje 2-nek (MRP2), az organikus aniontranszporter polipeptid 1B1 vagy 1B3-nak (OATP1B1 vagy OATP1B3), az organikus kationtranszporter 2-nek (OCT2) vagy az organikus aniontranszporter 1 vagy 3-nak (OAT1 vagy OAT3). Az MMAE klinikailag releváns koncentráció mellett nem gátolta az epesó-exportáló pumpát

(BSEP), valamint a P-gp-t, BCRP-t, MRP2-t, OCT1-et, OCT2-t, OAT1-et, OAT3-at, OATP1B1-et vagy OATP1B3-at.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitási vizsgálatok kimutatták, hogy az MMAE nem fejt ki észlelhető genotoxikus hatást bakteriális reverz mutációs teszt (Ames teszt) vagy L5178Y TK+/- egér lymphoma mutációs teszt során. Az MMAE nem indukált kromoszóma-aberrációkat a patkányokkal végzett mikronukleusz teszt során, ami összhangban van a mikrotubulus-roncsoló ágens farmakológiai hatásával.

Patkányokkal (4 és 13 hetes), illetve majmokkal (4 hetes) végzett ismételt adagolású vizsgálatokban bőrléziókról számoltak be. A bőrelváltozások teljes mértékben visszafordíthatók voltak a felépülési időszak 6. hetére.

A klinikai vizsgálatokban észlelt hyperglykaemia nem volt jelen patkányokkal és majmokkal végzett toxicitási vizsgálatokban, továbbá egyik faj esetében sem figyeltek meg a hasnyálmirigyre kifejtett hisztopatológiai hatásokat.

Magzati toxicitást (csökkent alomméretet vagy teljes alomelhullást) figyeltek meg, az alomméret csökkenése a korai reszorpció megnövekedett számában tükröződött. A magzati átlagtömeg a túlélő magzatok esetében 2 mg/ttkg dózisszint mellett alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban.

Az enfortumab vedotinnal összefüggő magzati csontrendszeri eltéréseket fejlődési visszamaradásnak tekintették. A 2 mg/ttkg dózisban történő alkalmazás (ami hozzávetőlegesen megfelel a javasolt humán dózisszint szerinti expozíciónak) anyai toxicitást, embriofötális halálozást és strukturális malformációkat, többek között gastroschisist, a hátsó végtag malrotációját, hiányzó mellső lábakat, a belső szervek malpozícióját és összeforrt cervicalis ívet eredményezett. Ezenfelül csontrendszeri anomáliákat (aszimmetrikus, összeforrt, részlegesen csontosodott és eldeformált sternbrae, eldeformált cervicalis ív és egyoldalúan csontosodott centrum thoracicum), illetve csökkent magzati testtömeget figyeltek meg.

Testicularis toxicitást kizárólag patkányoknál figyeltek meg, ami részben visszafordítható volt a felépülési időszak 24. hetére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Trehalóz-dihidrát
Poliszorbát 20

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Feloldott oldat az injekciós üvegben

Mikrobiológiai szempontból a feloldott oldatot az injekciós üveg(ek)ből azonnal át kell tölteni az infúziós zsákba. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig a feloldott oldatot tartalmazó injekciós üvegek tárolási ideje és az eltartási körülmények a felhasználó felelőssége, és általános esetben nem haladhatja meg a 24 órát hűtőben, 2 °C – 8 °C-on tárolva. Nem fagyasztható!

A dózis beadásához szükséges hígított oldat infúziós zsákban

Mikrobiológiai szempontból az infúziós zsákban történő hígítást követően az infúziós zsákban található hígított oldatot azonnal be kell adni a betegnek. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig a dózis beadásához szükséges hígított oldat tárolási ideje és az eltartási körülmények a felhasználó felelőssége, és általános esetben nem haladhatja meg a 16 órát hűtőben, 2 °C – 8 °C-on tárolva, beleszámítva az infúzió beadásának idejét is. Nem fagyasztható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üvegek

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

Padcev 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegben

10 ml-es, I. típusú injekciós üveg szürke brómbutil gumidugóval, 20 mm-es alumíniumzár zöld gyűrűvel és zöld kupakkal. Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

Padcev 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegben

10 ml-es, I. típusú injekciós üveg szürke brómbutil gumidugóval, 20 mm-es alumíniumzár ezüst gyűrűvel és sárga kupakkal. Dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Elkészítésre és alkalmazásra vonatkozó utasítások

Feloldás egyadagos injekciós üvegben

1. Kövesse a daganatellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárásokat.
2. A dózis beadásához szükséges infúziós oldat feloldásához és elkészítéséhez használjon megfelelő aszeptikus technikát.
3. Számolja ki az ajánlott dózist a beteg testtömege alapján, és állapítsa meg a szükséges injekciós üvegek számát és hatáserősségét (20 mg vagy 30 mg).
4. Oldja fel az egyes injekciós üvegek tartalmát az alábbiak szerint, és az injekciókhoz való steril vizet lehetőleg az injekciós üveg falára irányítsa, ne közvetlenül a liofilizált porra:

- a. 20 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá 2,3 ml injekciókhoz való steril vizet, hogy 10 mg/ml enfortumab vedotint kapjon.
 - b. 30 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá 3,3 ml injekciókhoz való steril vizet, hogy 10 mg/ml enfortumab vedotint kapjon.
5. Lassan forgassa meg körkörösén az injekciós üveget, míg annak tartalma teljesen fel nem oldódik. Hagyja állni legalább egy percig a feloldott oldatot tartalmazó injekciós üvege(ke)t, amíg a buborékok el nem tűnnek. Ne rázza fel az injekciós üveget!
 6. Nézze meg, hogy az oldatban nem láthatók-e részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott oldatnak áttetsző-enyhén opálosnak, színtelen-halványsárgának kell lennie, látható részecskék nélkül. Ha látható részecskéket vagy elszíneződést észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.

Hígítás infúziós zsákban

7. Szívja fel a feloldott oldatból a számított dózishoz megfelelő mennyiséget az injekciós üveg(ek)ből, és töltsse át az infúziós zsákba.
8. Az enfortumab vedotint 50 mg/ml-es (5%-os) dextróz, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát injekciós oldószerekkel hígítsa. Az infúziós zsák mérete elegendő kell legyen annyi oldószert hozzáadásához, hogy 0,3–4 mg/ml végső koncentrációjú enfortumab vedotint kapjunk.

A dózis beadásához szükséges hígított enfortumab vedotin-oldat a következőkkel kompatibilis: polivinil-kloridból (PVC), etilén-vinil-acetátból vagy poliolefinből, például polipropilénből (PP) készült intravénás infúziós zsákok, illetőleg polietilénből (PE) vagy glikol-módosított polietilén-tereftalátból készült iv. tasakok, és vagy di-2-etil-hexil-ftalát (DEHP), vagy tri-2-etil-hexil-trimellitát (TOTM) lágyítót tartalmazó PVC, PE, poliéterszulfonból, polivinilidén-difluoridból vagy cellulóz-vegyesésztérből készült szűrőmembránokkal rendelkező (pórusméret: 0,2–1,2 µm) infúziós szerelékkel.

9. Óvatos felfordítással elegyítse el a hígított oldatot. Ne rázza fel az infúziós zsákot!
10. Felhasználás előtt nézze meg, hogy az infúziós zsákban nem láthatók-e részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott oldatnak áttetsző-enyhén opálosnak, színtelen-halványsárgának kell lennie, látható részecskék nélkül. Ne használja az infúziós zsákot, ha látható részecskéket vagy elszíneződést észlel.
11. Az egyadagos injekciós üvegekben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Alkalmazás

12. Infúziós szereléken keresztül adja be az infúziót 30 perc alatt. Ne adja be intravénás lökés vagy bólus injekció formájában!

A feloldott oldat esetében nem figyeltek meg inkompatibilitást akrilnitril-butadién-sztirolból (ABS), akrilból, aktív szénből, etilén-propilén-dién-monomerből, metakrilát ABS-ből, polikarbonátból,

poliizoprénből, polioximetilénből, PP-ből, szilikonból, rozsdamentes acélból vagy termoplasztikus elasztomerből készült zárt rendszerű gyógyszer-továbbító eszközök használatával összefüggésben.

13. Ne alkalmazza más gyógyszerekkel együtt ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
14. Az alkalmazás során in-line szűrők vagy fecskendőszűrők (pórusméret: 0,2–1,2 µm, javasolt anyagok: poliéterszulfon, polivinilidén-difluorid, cellulóz-vegyesészter) használata javasolt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Svájc

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

– Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

– Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

– **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Padcev bevezetése előtt minden tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóprogramok tartalmáról és formátumáról, beleértve kommunikációs eszközöket, terjesztési módokat és a program minden egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Padcev-et forgalmazzák, azok az egészségügyi szakemberek, akik várhatóan felírják a Padcev-et megkapják az alábbi anyagokat:

A beteget tájékoztató csomag:

- Betegtájékoztató
- Betegkártya
 - Betegkártya:
 - Információk a betegeknek arról, hogy a Padcev bőrreakciókat okozhat beleértve a súlyos bőrreakciókat, mint az SJS, TEN vagy más súlyos kiütések.
 - A bőrreakciók tüneteinek leírása és figyelmeztetés, hogy azonnal forduljon orvoshoz mivel ezek súlyos bőrreakció jelei lehetnek.
 - A beteget bármilyen okból ellátó – beleértve a sürgősségi eseteket – egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztető üzenet, hogy a beteg Padcev-et szed.
 - A Padcev-et felíró kezelőorvos elérhetőségei.
 - Mindig magánál tartandó és minden egészségügyi szakembernek bemutatandó.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden gyógyszeres doboz tartalmaz betegkártyát, melynek a szövege a III. Mellékletben található.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

PADCEV 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
enfortumab vedotin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg enfortumab vedotint tartalmaz injekciós üvegenként.
10 mg enfortumab vedotint tartalmaz az elkészített oldat milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidint, hisztidin-hidroklorid-monohidrátot, trehalóz-dihidrátot és poliszorbát 20-at tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követő intravénás alkalmazásra.
Ne rázza fel!
Egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1615/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PADCEV 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
enfortumab vedotin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldást és hígítást követő iv. alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

PADCEV 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
enfortumab vedotin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg enfortumab vedotint tartalmaz injekciós üvegenként.
10 mg enfortumab vedotint tartalmaz az elkészített oldat milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidint, hisztidin-hidroklorid-monohidrátot, trehalóz-dihidrátot és poliszorbát 20-at tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követő intravénás alkalmazásra.
Ne rázza fel!
Egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1615/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

PADCEV 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
enfortumab vedotin
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldást és hígítást követő iv. alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGKÁRTYA

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- **Mindig** tartsa magánál ezt a kártyát, különösen akkor, ha elutazik, vagy ha másik orvost keres fel!
- Kérjük, mindig mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, gyógyszerésznek vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek bármilyen kezelés alkalmával, illetve kórházi vagy szakrendelésen vagy egyéb rendelésen történő megjelenésekor!
- Kérjük, **azonnal** keresse fel kezelőorvosát, ha bármilyen mellékhatást észlel, különösen, az ezen a kártyán szereplőket!

FONTOS BIZTONSÁGOSSÁGI INFORMÁCIÓK BETEGEKNEK

A Padcev súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve a súlyos bőrreakciókat (Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN) és más súlyos kiütések, például szimmetrikus, gyógyszerhez köthető intertriginális és flexurális exanthema).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következők közül bármelyiket tapasztalja:

- kiütés vagy viszketés, ami a kezelést követően rosszabbodik vagy kiújul,
- hólyagosodó vagy lemezesen hámló bőr,
- fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájban vagy az orrban, a torokban vagy a nemiszervek területén,
- láz vagy influenzaszerű tünetek,
- vagy duzzadt nyirokcsomók.

Ezek a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt, különösen a kezelés első heteiben esetlegesen előforduló súlyos bőrreakció jelei lehetnek. Ha ezek bármelyikét tapasztalja, kezelőorvosa megfigyelés alatt fogja tartani, és megfelelő gyógyszert fog adni a bőrtünetek kezelésére. Kezelőorvosa szüneteltetheti vagy teljesen leállíthatja a kezelést, ha bőrreakciója rosszabbodik. Bármilyen, a kezelésével kapcsolatos további kérdés esetén keresse fel kezelőorvosát.

FONTOS INFORMÁCIÓK A BETEG EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÓINAK

- Ezt a beteget Padcev-vel (enfortumab vedotin) kezelik, amely súlyos bőrreakciókat okozhat beleértve az SJS-t és TEN-t (jellemzően a kezelés első ciklusában).
- A tünetek lehetnek kiütés vagy viszketés, ami a kezelést követően rosszabbodik vagy kiújul, hólyagosodó vagy lemezesen hámló bőr, fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájban vagy az orrban, a torokban vagy a nemiszervek területén, láz vagy influenzaszerű tünetek vagy duzzadt nyirokcsomók.
- A láz vagy az influenzaszerű tünetek a bőrreakció első jelei lehetnek. A betegeket az első ciklustól kezdődően és a kezelés teljes időtartama alatt monitorozni kell a bőrreakciók tekintetében. Enyhe és közepesen súlyos bőrreakciók esetén megfontolandó helyi kortikoszteroidok/antihisztaminok alkalmazása.
- Ha SJS vagy TEN gyanúja merül fel vagy bullosus léziók jelennek meg, **azonnal** függesse fel a kezelést és utalja be a beteget a megfelelő szakorvoshoz; a szövettani megerősítés kritikus a korai felismeréshez, mivel a diagnózis és a beavatkozás javíthatja a prognózist.
- Ha SJS vagy TEN, 4-es vagy visszatérő 3-as fokozatú bőrreakció alakul ki, a kezelést véglegesen állítsa le.
- Függesse fel a kezelést lázzal társult 2-es fokozatú, romló 2-es fokozatú, vagy 3-as fokozatú bőrreakciók esetén a ≤ 1 -es fokozat eléréséig és folytassa a kezelést azonos dózisszinten vagy

fontolja meg a dózis egy dózisszinttel való csökkentését; megfontolandó a beteg megfelelő szakorvoshoz történő beutalása.

További információkért vegye fel a kapcsolatot a beteg hematológusával/onkológusával, és olvassa el az enfortumab vedotinra vonatkozó, a <https://www.ema.europa.eu/> oldalon elérhető kísérőiratokat.

Nevem: _____

Telefonszámom: _____

Vészhelyzetben értesítendő: _____

Vészhelyzetben értesítendő telefonszáma: _____

Hematológus/onkológus/onkológiai ápoló neve: _____

Telefonszáma: _____

Munkaidőn túli telefonszám: _____

Kórházam neve: _____

Kórházam telefonszáma: _____

PADCEV-kezelés kezdetének dátuma: _____

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Padcev 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Padcev 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz enfortumab vedotin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt ezt a gyógyszert alkalmaznák Önnél, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Padcev és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Padcev alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Padcev-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Padcev-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Padcev és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Padcev hatóanyaga az enfortumab vedotin, ami nem más, mint egy a daganatos sejtek elpusztítására szolgáló anyaghoz kapcsolt monoklonális antitest. A monoklonális antitest felismer bizonyos daganatos sejteket, és a hatóanyagot a daganatos sejtekhez szállítja.

Ezt a gyógyszert felnőtteknél alkalmazzák a húgyhólyagrák (urotheliális karcinóma) nevű daganatos betegség kezelésére. Padcev-et akkor kap a beteg, amikor a daganat terjed, vagy az már nem távolítható el műtéti úton.

A Padcev-et olyan betegeknek alkalmazzák, akik megelőzően már immunterápiás, valamint platina-alapú kemoterápiás kezelésben is részesültek.

2. Tudnivalók a Padcev alkalmazása előtt

Nem kaphat Padcev-et

- ha allergiás az enfortumab vedotinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, ha:

- fennáll Önnél az alábbi, bőrreakcióra utaló tünetek bármelyike:
 - kiütés vagy viszketés, ami a kezelést követően rosszabbodik vagy kiújul;

- hólyagosodó vagy lemezesen hámló bőr;
- fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájbán, orrban, torokban vagy a nemiszervek területén;
- láz vagy influenzaszerű tünetek;
- vagy duzzadt nyirokcsomók.

Ezek a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt, különösen a kezelés első heteiben esetlegesen előforduló súlyos bőrreakció jelei lehetnek. Ha ezek bármelyikét tapasztalja, kezelőorvosa megfigyelés alatt fogja tartani, és megfelelő gyógyszert fog adni a bőrtünetek kezelésére. Kezelőorvosa szüneteltetheti a kezelést, amíg a tünetek mérséklődnek. Ha a bőrreakció rosszabbodik, előfordulhat, hogy teljesen leállítja a kezelést. Ezeket az információkat a csomagolásban található betegkártyán is megtalálja. Fontos, hogy ezt a kártyát tartsa magánál, és mutassa meg minden egészségügyi szakembernek, akit felkeres.

- magas vércukorszintre utaló bármilyen tünetet tapasztal, például gyakori vizelést, fokozott szomjúságot, homályos látást, zavartságot, álmoságot, étvágytalanságot, gyümölcsös illatú leheletet, hányingert, hányást vagy gyomorfájást. A kezelés során magas vércukorszint alakulhat ki.
- idegrendszeri problémára (neuropathia) utaló tüneteket tapasztal, például zsibbadtság, bizsergés vagy tűszúrászerű érzés a kezében vagy a lábában, izomgyengeség. Ha ezek bármelyikét tapasztalja, kezelőorvosa szüneteltetheti a kezelést vagy csökkentheti az adagot a tünetek javulásáig. Ha a tünetek rosszabbodnak, előfordulhat, hogy kezelőorvosa teljesen leállítja a kezelést.
- a kezelés során szemproblémák, például szemszárazság tünete jelentkezik. A Padcev alkalmazása során szemszárazság alakulhat ki.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Padcev

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gombás fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszert (pl. ketokonazolt) alkalmaz, mert az növelheti a Padcev szintjét a vérben. Ha Ön rendszeresen szed ilyen gyógyszert, orvosa lecserélheti, és más gyógyszert írhat fel a kezelés alkalmazásának idejére.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert terhesség alatt. A Padcev magzati károsodást okozhat.

Ha Ön a gyógyszer alkalmazásának megkezdésekor fogamzóképes nő, ajánlott hatékony fogamzásgátló módszert alkalmaznia a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a Padcev-kezelés befejezését követően még legalább további 12 hónapig.

Nem ismert, hogy a Padcev átjut-e az anyatejbe, és árthat-e a gyermekének. A kezelés időtartama alatt, valamint a Padcev-kezelés befejezését követően még legalább további 6 hónapig ne szoptasson.

Az ezzel a készítménnyel kezelt férfiak számára a kezelés megkezdése előtt javasolt az ondó fagyasztása és tárolása. Az ezzel a készítménnyel kezelt férfiak számára nem ajánlott a gyermeknemzés a kezelés ideje alatt, valamint az utolsó adagot követően legalább 9 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha a kezelés ideje alatt nem érzi jól magát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Padcev-et?

A Padcev beadására kórházban vagy szakrendelőben kerül sor, az ilyen kezelések alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett.

Mennyi Padcev-et fog kapni?

A készítmény javasolt adagja 1,25 mg/testtömeg kg a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján. Kezelőorvosa dönti el, hogy hány kezelésre van szüksége.

Hogyan történik a Padcev beadása?

A Padcev beadására intravénás infúzió révén kerül sor 30 percen keresztül. Alkalmazás előtt a Padcev-et hozzáadják egy glükózt, nátrium-kloridot vagy Ringer-laktát oldószert tartalmazó infúziós zsákhoz.

Ha kimarad egy adag Padcev

Rendkívül fontos, hogy elmenjen minden időpontjára amikor a Padcev-et beadják Önnek. Amennyiben egy alkalom kimarad, beszélje meg orvosával a következő adag beadásának ütemezését.

Ha abbamarad a Padcev alkalmazása

Ne hagyja abba a Padcev-kezelést, kivéve, ha azt kezelőorvosával már megbeszélte. A kezelés abbahagyásával megszűnhet a készítmény hatása.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások némelyike súlyos lehet:

- **Bőrreakciók (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrozis és egyéb súlyos kiütések, úgymint gyógyszerrel kapcsolatos szimmetrikus intertriginózus és flexurális exantema).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő, súlyos bőrreakcióra utaló jelek bármelyikét tapasztalja: kiütés vagy viszketés, ami a kezelést követően rosszabbodik vagy kiújul, hólyagosodó vagy hámló bőr, fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájban, orrban, torokban vagy a nemiszervek területén, láz vagy influenzaszerű tünetek vagy duzzadt nyirokcsomók (gyakoriság nem ismert).
- **Magas vércukorszint (hiperglikémia).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő, magas vércukorszintre utaló tünetek bármelyikét tapasztalja: gyakori vizelet, fokozott szomjúság, homályos látás, zavartság, álmoság, étvágytalanság, gyümölcsös illatú lehelet, hányinger, hányás vagy gyomorfájás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- **Idegrendszeri problémák (perifériás neuropátia, például motoros neuropátia, szenzomotoros neuropátia, paresztézia, hipesztézia és izomgyengeség).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha zsibbadtságot, a kezében vagy a lábában jelentkező zsibbadást vagy tűszúrás szerű érzést vagy izomgyengeséget tapasztal (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **A Padcev szivárgása a vénából az infúzió helye körüli szövetekbe (extravazáció).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, vagy kérjen orvosi segítséget, ha vörösséget, duzzanatot, viszketést vagy diszkomfortot tapasztal az infúzió helyén. Ha a Padcev szivárogni kezd az injekció beadásának helyén vagy a vénából, és a környező bőrbe vagy szövetekbe jut, az infúzió helyén kialakuló reakciót okozhat. Ezek a reakciók az infúzió beadását követően azonnal, de akár napokkal később is jelentkezhetnek (100-ból 1 legfeljebb beteget érinthet).

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- alacsony vörösvértestszám (anémia)
- hányinger, hasmenés és hányás
- fáradtság
- csökkent étvágy
- megváltozott ízérzékelés
- szemszárazság
- hajhullás
- fogyás
- száraz vagy viszkető bőr
- kiütés
- lapos vagy kiemelkedő vörös dudorok a bőrön
- májenzimek megnövekedett szintje (glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] vagy glutamát-piruvát-transzamináz [GPT])

Gyakori (100-ből több mint 1 beteget érinthet):

- rendellenes járás (járászavar)
- szemvörösség
- csalánkiütés a bőrön
- vörösség a bőrön
- gyulladt, viszkető, repedezett és száraz foltok a bőrön
- vörösség és bizsergés a tenyéren vagy a talpakon
- lemezesen hámló bőr
- szájfekély
- kiütés kísérelő tünetekkel: viszketés, vörösség, vörös dudorok vagy vörös foltok a bőrön, folyadékkal telt hólyagok, nagy terjedelmű hólyagok, bőrelváltozások

Nem gyakori (1000-ből több mint 1 beteget érinthet):

- bőrirritáció
- bőr égő érzése
- az idegek működését befolyásoló problémák, melyek különös érzeteket vagy mozgásbeli gondokat okoznak
- izmok méretének csökkenése
- vérhólyag
- allergiás reakció a bőrön
- kiütés kísérelő tünetekkel: céltáblaszerű foltok, lemezesen hámló bőr, folyadékkal telt lapos hólyagok
- lemezesen hámló bőr testszerte
- hajlatokban, többek között a lágyékhajlatban jelentkező gyulladás
- hólyagok vagy hólyagszerű elváltozások a bőrön
- csak a lábszáron és lábfejekben jelentkező gyulladás vagy viszketés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Padcev-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne őrizze meg a megmaradt, fel nem használt mennyiséget újbóli felhasználás céljából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Padcev?

- A készítmény hatóanyaga az enfortumab vedotin.
- 20 mg enfortumab vedotint tartalmaz a 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegenként.
- 30 mg enfortumab vedotint tartalmaz a 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegenként.
- 10 mg enfortumab vedotint tartalmaz az elkészített oldat milliliterenként.

Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, trehalóz-dihidrát és poliszorbát 20.

Milyen a Padcev külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Padcev por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egy fehér-törtfehér liofilizált por.

A Padcev 1 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

Gyártó:

Astellas Ireland Co. Ltd

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Elkészítésre és alkalmazásra vonatkozó utasítások

Feloldás egyadagos injekciós üvegben

1. Kövesse a daganatellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárásokat.
2. A dózis beadásához szükséges infúziós oldat feloldásához és elkészítéséhez használjon megfelelő aseptikus technikát.
3. Számolja ki az ajánlott dózist a beteg testtömege alapján, és állapítsa meg a szükséges injekciós üvegek számát és hatáserősségét (20 mg vagy 30 mg).
4. Oldja fel az egyes injekciós üvegek tartalmát az alábbiak szerint, és az injekciókhoz való steril vizet lehetőleg az injekciós üveg falára irányítsa, ne közvetlenül a liofilizált porra:
 - a. 20 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá 2,3 ml injekciókhoz való steril vizet, hogy 10 mg/ml enfortumab vedotint kapjon.
 - b. 30 mg-os injekciós üveg: Adjon hozzá 3,3 ml injekciókhoz való steril vizet, hogy 10 mg/ml enfortumab vedotint kapjon.
5. Lassan forgassa meg körkörösén az injekciós üveget, míg annak tartalma teljesen fel nem oldódik. Hagyja állni legalább egy percig a feloldott oldatot tartalmazó injekciós üvege(ke)t, amíg a buborékok el nem tűnnek. Ne rázza fel az injekciós üveget!
6. Nézze meg, hogy az oldatban nem láthatók-e részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott oldatnak áttetsző-enyhén opálosnak, színtelen-halványárgának kell lennie, látható részecskék nélkül. Ha látható részecskéket vagy elszíneződést észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.

Hígítás infúziós zsákban

7. Szívja fel a feloldott oldatból a számított dózisnak megfelelő mennyiséget az injekciós üveg(ek)ből, és töltsse át az infúziós zsákba.
8. Az enfortumab vedotint 50 mg/ml-es (5%-os) dextróz, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát injekciós oldószerrel hígítsa. Az infúziós zsák mérete elegendő kell legyen annyi oldószer hozzáadásához, hogy 0,3–4 mg/ml végső koncentrációjú enfortumab vedotint kapjunk.

A dózis beadásához szükséges hígított enfortumab vedotin-oldat a következőkkel kompatibilis: polivinil-kloridból (PVC), etilén-vinil-acetátból vagy poliolefinből, például polipropilénből (PP) készült intravénás infúziós zsákok, illetőleg polietilénből (PE) vagy glikol-módosított polietilén-tereftalátból készült iv. tasakok, és vagy di-2-etil-hexil-ftalát (DEHP), vagy tri-2-etil-hexil-trimellitát (TOTM) lágyítót tartalmazó PVC, PE, poliéterszulfonból, polivinilidén-difluoridból vagy cellulóz-vegyesészből készült szűrőmembránokkal rendelkező (pórusméret: 0,2–1,2 µm) infúziós szerelékek.

9. Óvatos felfordítással elegyítse el a hígított oldatot. Ne rázza fel az infúziós zsákot!
10. Felhasználás előtt nézze meg, hogy az infúziós zsákban nem láthatók-e részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott oldatnak áttetsző-enyhén opálosnak, színtelen-halványsárgának kell lennie, látható részecskék nélkül. Ne használja az infúziós zsákot, ha látható részecskéket vagy elszíneződést észlel.
11. Az egyadagos injekciós üvegekben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Alkalmazás

12. Infúziós szereléken keresztül adja be az infúziót 30 perc alatt. Ne adja be intravénás lökés vagy bólus injekció formájában!

A feloldott oldat esetében nem figyeltek meg inkompatibilitást akrilnitril-butadién-sztirolból (ABS), akrilból, aktív szénből, etilén-propilén-dién-monomerből, metakrilát ABS-ből, polikarbonátból, poliizoprénből, polioximetilénből, PP-ből, szilikonból, rozsdamentes acélból vagy termoplasztikus elasztomerből készült zárt rendszerű gyógyszerertovábbító eszközök használatával összefüggésben.

13. Ne alkalmazza más gyógyszerekkel együtt ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
14. Az alkalmazás során in-line szűrők vagy fecskendőszűrők (pórusméret: 0,2–1,2 µm, javasolt anyagok: poliéterszulfon, polivinilidén-difluorid, cellulóz-vegyesészből) használata javasolt.

Megsemmisítés

A Padcev egyszeri felhasználásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.