

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Padcev 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Padcev 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Padcev 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 20 mg enfortumabo vedotino (*enfortumabum vedotinum*).

### Padcev 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 30 mg enfortumabo vedotino (*enfortumabum vedotinum*).

Viename mililitre paruošto tirpalo yra 10 mg enfortumabo vedotino.

Enfortumabas vedotinas yra sudarytas iš žmogaus antikūnui IgG1 kappai visiškai identišką antikūno, konjuguoto su mikrovamzdelius ardančiu preparatu monometilauristatinu E (MMAE), naudojant proteazės skaidomą maleimidokaproilo valino-citrulino rišiklį.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Padcev monoterapija skirta lokaliai išplitusiu arba metastaziniu urotelio vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikoma chemoterapija platinos preparatais ir skirtas programuotos ląstelės žūties receptoriaus-1 (angl. *programmed death receptor-1*) arba programuotos ląstelės žūties ligando-1 inhibitorius (angl. *programmed death-ligand 1 inhibitor*), gydymui (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Padcev turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties. Prieš gydymą užtikrinkite gerą venų prieigą (žr. 4.4 skyrių).

#### Dozavimas

Rekomenduojama enfortumabo vedotino dozė yra 1,25 mg/kg (iki didžiausios 125 mg dozės pacientams, kurių svoris  $\geq 100$  kg), kuri vartojama infuzijos į veną būdu per 30 minučių 28 dienų

ciklo 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

**1 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas**

	Dozės lygis
Pradinė dozė	Nuo 1,25 mg/kg iki 125 mg
Pirmasis dozės sumažinimas	Nuo 1,0 mg/kg iki 100 mg
Antrasis dozės sumažinimas	Nuo 0,75 mg/kg iki 75 mg
Trečiasis dozės sumažinimas	Nuo 0,5 mg/kg iki 50 mg

*Dozės keitimai*

**2 lentelė. Dozės pertraukimas, sumažinimas ir nutraukimas lokaliai išplitusiu arba metastaziniu urotelio vėžiu sergantiems pacientams**

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas*
<b>Odos reakcijos</b>	Įtariamas Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas (SDS) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN), arba pūslinės pažeidimas	Nedelsiant atidėti gydymą ir nukreipti specializuotai priežiūrai.
	Patvirtintas SDS arba TEN; 4 laipsnio arba pasikartojantis 3 laipsnio	Gydymą nutraukti visam laikui.
	Sunkėjanti 2 laipsnio 2 laipsnio, pasireiškianti su karščiavimu 3 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gydymą atidėti, kol būklė pagerės iki <math>\leq 1</math> laipsnio.</li> <li>Reikia apsvarstyti galimybę nukreipti specializuotai priežiūrai.</li> <li>Gydymą tęsti skiriant tokią pat dozę arba apsvarstyti galimybę dozę sumažinti vienu dozės lygiu (žr. 1 lentelę).</li> </ul>
<b>Hiperglikemija</b>	Gliukozės koncentracija kraujyje $> 13,9$ mmol/l ( $> 250$ mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gydymą sustabdyti, kol padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje sumažės iki <math>\leq 13,9</math> mmol/l (<math>\leq 250</math> mg/dl).</li> <li>Gydymą tęsti skiriant tokią pat dozę.</li> </ul>
<b>Periferinė neuropatija</b>	2 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gydymą atidėti, kol būklė pagerės iki <math>\leq 1</math> laipsnio.</li> <li>Jei pasireiškė pirmą kartą, gydymą tęsti skiriant tokią pat dozę.</li> <li>Jei pasikartojo, gydymą atidėti, kol būklė pagerės iki <math>\leq 1</math> laipsnio, tada gydymą tęsti sumažinus vienu dozės lygiu (žr. 1 lentelę).</li> </ul>
	$\geq 3$ laipsnio	Gydymą nutraukti visam laikui.

\* Toksinio poveikio laipsniai nustatyti pagal Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų 5 versiją, (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v5.0), kur 1 laipsnio – lengva, 2 laipsnio – vidutinio sunkumo, 3 laipsnio – sunki ir 4 laipsnio – pavojinga gyvybei.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Pacientams, kurių amžius  $\geq 65$  metų, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas [kreatinino klirensas (KrKL)  $> 60-90$  ml/min.], vidutinio sunkumo (KrKL  $30-60$  ml/min.) arba sunkus (KrKL  $15- < 30$  ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Enfortumabo vedotino poveikis pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (KrKL  $< 15$  ml/min.), tirtas nebuvo (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas [bendrojo bilirubino koncentracija yra  $1-1,5 \times$  viršutinė normos riba (VNR) ir bet koks AST aktyvumas arba bendrojo bilirubino koncentracija  $\leq$  VNR ir  $AST > VNR$ ] dozės koreguoti nereikia. Enfortumabo vedotino poveikis buvo vertintas ribotam skaičiui pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir nebuvo vertintas pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Enfortumabas vedotinas nėra skirtas vaikų populiacijai lokaliai išplitusio arba metastazinio urotelio vėžio indikacijai.

## Vartojimo metodas

Padcev skirtas leisti į veną. Rekomenduojama dozė turi būti sulašinama infuzijos į veną būdu per 30 minučių. Enfortumabo vedotino negalima į veną suleisti greitai arba boliusu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### Odos reakcijos

Su enfortumabo vedotino vartojimu susijusios odos reakcijos pasireiškia dėl enfortumabo vedotino jungimosi prie odoje ekspresuojamo nektino-4. Karščiavimas arba į gripą panašūs simptomai gali būti pirmasis sunkios odos reakcijos požymis, todėl, jei tai pasireikštų, pacientus reikia stebėti.

Gauta pranešimų apie lengvas ir vidutinio sunkumo odos reakcijas, daugiausia apie makulopapulinį bėrimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, gydytiems enfortumabu vedotinu, taip pat (daugiausia per pirmąjį gydymo ciklą) pasireiškė sunkių nepageidaujamų odos reakcijų, įskaitant mirtinus SDS ir TEN

atvejus. Klinikiniuose tyrimuose laiko iki sunkių odos reakcijų pasireiškimo mediana buvo 0,6 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 6,4 mėnesio).

Būtina nuo pat pirmojo ciklo ir viso gydymo metu stebėti, ar pacientams nepasireiškia odos reakcijų. Jei odos reakcijos lengvos arba vidutinio sunkumo, galima apsvarstyti galimybę skirti tinkamą gydymą, pvz., vietškai vartojamais kortikosteroidais ir antihistaminiais vaistiniais preparatais. Kai įtariamas SDS ar TEN, ar atsiradus pūslinėms pažeidimams, nedelsiant sustabdykite gydymą ir nukreipkite pacientą pas specialistą; ankstyvam atpažinimui labai svarbus histologinis patvirtinimas, įskaitant svarstymą atlikti daugkartinę biopsiją, nes diagnozė ir intervencija gali pagerinti prognozę. Esant patvirtintam SDS arba TEN, 4 laipsnio arba pasikartojančioms sunkioms odos reakcijoms, gydymą Padcev nutraukite visam laikui. Sunkėjančių 2 laipsnio, su karščiavimu pasireiškiančių 2 laipsnio ar 3 laipsnio odos reakcijų atveju gydymą reikia atidėti, kol būklė pagerės iki  $\leq 1$  laipsnio ir apsvarstyti galimybę nukreipti specializuotai priežiūrai. Gydymą reikia tęsti skiriant tokią pat dozę arba apsvarstyti galimybę dozę sumažinti vienu dozės lygiu (žr. 4.2 skyrių).

### Hiperglikemija

Hiperglikemija ir diabetinė ketoacidozė (DKA), įskaitant mirtinus atvejus, pasireiškė enfortumabu vedotinu gydytiems pacientams nepriklausomai nuo to, ar jie prieš gydymą sirgo cukriniu diabetu (žr. 4.8 skyrių). Hiperglikemija dažniau pasireiškė pacientams, kuriems hiperglikemija arba didelis kūno masės indeksas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) jau buvo nustatyti anksčiau. Pacientai, kurių pradinė HbA1c koncentracija buvo  $\geq 8\%$ , nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ar hiperglikemija arba kuriems yra rizika susirgti cukriniu diabetu ar hiperglikemija, prieš vartojant vaistinį preparatą ir periodiškai gydymo metu atsižvelgiant į klinikines indikacijas reikia tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Jei gliukozės koncentracija kraujyje padidėjusi ir yra  $> 13,9 \text{ mmol/l}$  ( $> 250 \text{ mg/dl}$ ), gydymą Padcev reikia atidėti, kol gliukozės koncentracija kraujyje sumažės iki  $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$  ( $\leq 250 \text{ mg/dl}$ ), ir skirti atitinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### Periferinė neuropatija

Skiriant enfortumabą vedotiną pasireiškė periferinė neuropatija, daugiausia periferinė sensorinė neuropatija, įskaitant  $\geq 3$  laipsnio reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, jau sergantys  $\geq 2$  laipsnio periferine neuropatija, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia naujos ar progresuojančios periferinės neuropatijos simptomų, nes tokiems pacientams gydymą enfortumabu vedotinu gali tekti atidėti, sumažinti dozę arba gydymą nutraukti (žr. 1 lentelę). Esant  $\geq 3$  laipsnio periferinei neuropatijai gydymą Padcev reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

### Akių sutrikimai

Enfortumabu vedotinu gydytiems pacientams pasireiškė akių sutrikimų, daugiausia akių sausumas (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia akių sutrikimų. Jei akių sutrikimo simptomai neišnyksta arba pasunkėja, apsvarstykite galimybę akių sausumo profilaktikai vartoti dirbtines ašaras ir pacientą nukreipti konsultacijai pas oftalmologą.

### Ekstravazacija infuzijos vietoje

Po enfortumabo vedotino infuzijos buvo nustatyta dėl ekstravazacijos atsiradusių odos ir minkštųjų audinių pažeidimų (žr. 4.8 skyrių). Prieš skirdami Padcev infuziją, užtikrinkite gerą venų prieigą ir infuzijos metu stebėkite, ar infuzijos vietoje nėra ekstravazacijos. Jei ekstravazacija atsiranda, infuziją sustabdykite ir stebėkite, ar nėra nepageidaujamų reakcijų.

### Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui bei kontracepcijos priemonės

Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Vaisingoms moterims reikia patarti per 7 dienų laikotarpį prieš gydymo enfortumabu vedotinu pradžią atlikti nėštumo testą ir gydymo metu ir bent 12 mėnesių po gydymo pabaigos naudoti veiksmingą

kontracepcijos metodą. Enfortumabu vedotinu gydomiems vyrams nerekomenduojama pradėti vaiko gydymo metu ir iki 9 mėnesių po paskutinės Padcev dozės.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Specifinių enfortumabo vedotino sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų nebuvo atlikta. Kartu skiriant enfortumabą vedotiną ir CYP3A4 (substratus) metabolizuojamus vaistinius preparatus, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos sukėlimo rizikos nėra (žr. 5.2 skyrių).

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis enfortumabui vedotinui

###### *CYP3A4 inhibitoriai, substratai ar induktoriai*

Remiantis fiziologiškai pagrįstu farmakokinetikos (FPFK) modeliavimu numatoma, kad enfortumabą vedotiną vartojant kartu su ketokonazolu (P-gp inhibitoriumi ir stipriu CYP3A inhibitoriumi) nežymiai padidės nekonjuguoto MMAE  $C_{max}$  ir AUC ekspozicija, tačiau AVK ekspozicija nesikeis. Gydant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, patariama būti atsargiems. Pacientus, kurie kartu vartoja stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., boceprevirą, klaritromiciną, kobicistatą, indinavirą, itrakonazolą, nefazodoną, nelfinavirą, pozakonazolą, ritonavirą, sakvinavirą, telaprevirą, telitromiciną, vorikonazolą), reikia atidžiau stebėti, ar neatsiranda toksinio poveikio požymių.

Nenumatoma, kad nekonjuguotas MMAE pakeis kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., midazolamo), AUC.

Stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, jonažolė [*Hypericum perforatum*]) gali vidutiniškai sumažinti nekonjuguoto MMAE ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių).

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcijos metodai

Vaisingoms moterims rekomenduojama per 7 dienų laikotarpį prieš gydymo pradžią atlikti nėštumo testą. Vaisingoms moterims reikia patarti gydymo metu ir bent 12 mėnesių po gydymo nutraukimo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Enfortumabu vedotinu gydomiems vyrams nerekomenduojama pradėti vaiko gydymo metu ir iki 9 mėnesių po paskutinės Padcev dozės.

##### Nėštumas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, Padcev gali pakenkti vaisiui, jei jis bus skiriamas nėščioms moterims. Su žiurkių patelėmis atlikti poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai parodė, kad enfortumabo vedotino skiriant į veną sumažėjo gyvybingų vaisių skaičius, vados dydis ir padažnėjo ankstyvųjų rezorbcijų (žr. 5.3 skyrių). Padcev nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja efektyvių kontracepcijos priemonių.

##### Žindymas

Nežinoma, ar enfortumabas vedotinas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Padcev metu ir bent 6 mėn. po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

##### Vaisingumas

Žiurkėms kartotinė enfortumabo vedotino dozė sukėlė toksinį poveikį sėklidėms ir gali pakeisti patinų vaisingumą. Nustatyta, kad MMAE turi aneugeninių savybių (žr. 5.3 skyrių). Todėl šiuo vaistiniu preparatu gydomiems vyrams patariama prieš gydymą užšaldyti ir saugoti spermos mėginius. Duomenų apie Padcev poveikį žmogaus vaisingumui nėra.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Padcev gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Vartojant enfortumabą vedotiną dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos buvo alopecija (48,8 %), nuovargis (46,8 %), sumažėjęs apetitas (44,9 %), periferinė sensorinė neuropatija (38,7 %), viduriavimas (37,6 %), pykinimas (36 %), niežėjimas (33,4 %), disgeuzija (29,9 %), anemija (26,5 %), sumažėjęs svoris (23,4 %), makulopapulinis išbėrimas (22,9 %), odos sausumas (21,6 %), vėmimas (18,4 %), padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (15,3 %), hiperglikemija (13,1 %), akių sausumas (12,8 %), padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (12,1 %) ir išbėrimas (10,4 %).

Dažniausiai pasireiškusių sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (2 %) ir hiperglikemija (2 %). Devyni procentai pacientų visam laikui nutraukė enfortumabo vedotino vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų; dažniausia nepageidaujama reakcija ( $\geq 2$  %), dėl kurios buvo nutrauktas vaistinio preparato vartojimas, buvo periferinė sensorinė neuropatija (4 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo pertrauktas gydymas, pasireiškė 62 % pacientų; dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 2$  %), dėl kurių buvo pertrauktas vaistinio preparato vartojimas, buvo periferinė sensorinė neuropatija (15 %), nuovargis (7 %), makulopapulinis išbėrimas (4 %), padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (4 %), padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (4 %), anemija (3 %), viduriavimas (3 %) ir hiperglikemija (3 %). Trisdešimt procentų pacientų reikėjo sumažinti dozę dėl nepageidaujamos reakcijos; dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 2$  %), dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, buvo periferinė sensorinė neuropatija (10 %), nuovargis (5 %), makulopapulinis išbėrimas (4 %) ir sumažėjęs apetitas (2 %).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu enfortumabo vedotino kaip monoterapijos saugumas buvo vertinamas 680 lokaliai išplitusiu arba metastaziniu urotelio vėžiu sergančių pacientų, vartojusių 1,25 mg/kg dozę 28 dienų ciklo 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis (žr. 3 lentelę). Pacientų gydymo enfortumabu vedotinu trukmės mediana buvo 4,7 mėnesio (intervalas nuo 0,3 iki 34,8 mėnesio).

Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos išvardytos šiame skyriuje pagal dažnio kategoriją. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retas ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### 3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Anemija
Dažnis nežinomas <sup>1</sup>	Neutropenija, febrilinė neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Hiperglikemija, sumažėjęs apetitas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Periferinė sensorinė neuropatija, disgeuzija
Dažnas	Periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensomotorinė neuropatija, parestezija, hipoestezija, eisenos sutrikimas, raumenų silpnumas
Nedažnas	Demielinizuojanti polineuropatija, polineuropatija, toksinis poveikis nervų sistemai, motorinė disfunkcija, dizestezija,

	raumenų atrofija, neuralgija, šėivinio nervo paralyžius, jutimo praradimas, odos deginimo pojūtis, deginimo pojūtis
<b>Akių sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Akių sausumas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Alopecija, niežėjimas, išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, odos sausumas
Dažnas	Vaistinio preparato sukeltas išbėrimas, odos eksfoliacija, konjunktyvitas, pūslinis dermatitas, pūslės, stomatitas, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, egzema, eritema, eriteminis išbėrimas, makulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas, pūslinis išbėrimas
Nedažnas	Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas, daugiaformė raudonė, eksfoliacinis išbėrimas, pemfigoidas, makulovezikulinis išbėrimas, dermatitas, alerginis dermatitas, kontaktinis dermatitas, iššutimas, odos sudirginimas, stazinis dermatitas, kraujo pūslės
Dažnis nežinomas <sup>1</sup>	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas, epidermio nekrozė, su vaistiniais preparatais susijusi simetrinė raukšlių ir lenkiamųjų paviršių egzantema
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažnas	Nuovargis
Dažnas	Ekstravazacija infuzijos vietoje
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, sumažėjęs svoris

<sup>1</sup>Remiantis pasauline po vaistinio preparato į rinką pateikimo patirtimi.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Imunogeniškas*

Iš viso buvo tirta 590 pacientų siekiant nustatyti jų imunogeniškumą 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino dozei; 15 pacientų pradinio vertinimo metu buvo patvirtintas teigiamas antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA) tyrimo rezultatas, o iš pacientų, kurių tyrimo rezultatas pradinio vertimo metu buvo neigiamas (n = 575), iš viso 16 (2,8 %) vėliau buvo gautas teigiamas rezultatas (13 pacientų laikinai ir 3 pacientams – nuolat). Dėl nedidelio skaičiaus pacientų, kuriems buvo nustatyta antikūnų prieš Padcev, negalima daryti jokių išvadų apie galimą imunogeniškumo poveikį vaistinio preparato veiksmingumui, saugumui ar farmakokinetikai.

#### *Odos reakcijos*

Klinikinių tyrimų metu odos reakcijos pasireiškė 55 % (375) iš 680 pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino. Sunkios (3 ar 4 laipsnio) odos reakcijos pasireiškė 13 % (85) pacientų. Daugiausiai iš jų pasireiškė makulopapulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas arba vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas. Laiko mediana iki sunkių odos reakcijų pasireiškimo pradžios buvo 0,62 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 6,4 mėnesio). Sunkios odos reakcijos pasireiškė 3,8 % (26) pacientų.

EV-201 (N = 214) klinikiniame tyrime 75 % pacientų, kuriems pasireiškė odos reakcijų, jos visiškai išnyko, o 14 % pacientų būklė pagerėjo iš dalies (žr. 4.4 skyrių).



### *Hiperglikemija*

Klinikinių tyrimų metu hiperglikemija (gliukozės koncentracija kraujyje > 13,9 mmol/l) pasireiškė 14 % (98) iš 680 pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino. Sunkūs hiperglikemijos reiškiniai pasireiškė 2,2 % pacientų, 7 % pacientų pasireiškė sunki (3-4 laipsnio) hiperglikemija, o 0,3 % pacientų ištiko mirtis: vienas iš jų mirė dėl hiperglikemijos, o kitas – dėl diabetinės ketoacidozės. Kuo didesnis buvo pacientų kūno masės indeksas arba pradinė hemoglobino A1C (HbA1c) koncentracija, tuo buvo dažnesni 3-4 laipsnio hiperglikemijos atvejai. Laiko mediana iki hiperglikemijos pasireiškimo pradžios buvo 0,6 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 20,3).

EV-201 (N = 214) klinikiniame tyrime 61 % pacientų paskutinio vertinimo metu šie šalutiniai reiškiniai buvo visiškai išnykę, o 19 % pacientų būklė buvo pagerėjusi iš dalies (žr. 4.4 skyrių).

### *Periferinė neuropatija*

Klinikinių tyrimų metu periferinė neuropatija pasireiškė 52 % (352) iš 680 pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino. Keturiems procentams pacientų pasireiškė sunki (3-4 laipsnio) periferinė neuropatija, įskaitant sensorinius ir motorinius reiškinius. Laiko mediana iki  $\geq 2$  laipsnio periferinės neuropatijos pasireiškimo pradžios buvo 4,6 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 15,8).

EV-201 (N = 214) klinikiniame tyrime 19 % pacientų paskutinio vertinimo metu šie nepageidaujami reiškiniai buvo visiškai išnykę, o 39 % pacientų būklė buvo pagerėjusi iš dalies (žr. 4.4 skyrių).

### *Akių sutrikimai*

Klinikinių tyrimų metu 30 % pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino doze, pasireiškė akių sausumas. Dėl akių sausumo gydymą laikinai pertraukė 1,3 % pacientų, o 0,1 % pacientų jį nutraukė visam laikui. Sunkus (3 laipsnio) akių sausumas pasireiškė tik 3 pacientams (0,4 %). Laiko mediana iki akių sausumo pasireiškimo buvo 1,7 mėnesio (intervalas: nuo 0 iki 19,1 mėnesio) (žr. 4.4 skyrių).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Nėra žinomo priešnuodžio nuo enfortumabo vedotino perdozavimo. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, ir prirėikus skirti palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į pusinės eliminacijos laiką, kuris lygus 3,6 dienos (AVK) ir 2,6 dienos (MMAE).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FX13.

### Veikimo mechanizmas

Enfortumabas vedotinas yra nektiną-4 (ant urotelio vėžio ląstelių paviršiaus esantį adhezijos baltymą) veikiantis antikūno ir vaistinio preparato konjugatas (AVK). Jis sudarytas iš žmogaus antikūnui IgG1 kappa visiškai identiško antikūno, proteazės skaidomu maleimidokaproilo valino-citrulino rišikliu

konjuguoto su mikrovamzdelius ardančiu preparatu MMAE. Ikiklinikiniai duomenys rodo, kad enfortumabo vedotino veikimą prieš vėžį lemia AVK prisijungimas prie nektiną-4 ekspresuojančių ląstelių, po kurio vyksta AVK-nektino-4 komplekso internalizacija ir MMAE išsiskyrimas proteolitinio skilimo būdu. Dėl MMAE išsiskyrimo sutrikdomas mikrovamzdelių tinklas ląstelėje, o tai blokuoja ląstelės ciklą ir lemia apoptozinę ląstelės žūtį. MMAE, išsiskyres iš enfortumabo vedotino veikiamų ląstelių, gali difunduoti į nektiną-4 ekspresuojančias gretimas ląsteles ir taip sukelti citotoksinę ląstelių žūtį.

### *Širdies elektrofiziologija*

Skiriant rekomenduojamą 1,25 mg/kg dozę, kliniškai reikšmingai nepailgino vidutinio QTc intervalo, remiantis EKG duomenimis, gautais iš tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys išplitusiu urotelio vėžiu.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### *Metastazinis urotelio vėžys*

#### EV-301

Padcev veiksmingumas buvo vertinamas atvirame atsitiktinių imčių 3 fazės daugiacentriame tyrime EV-301, kuriame dalyvavo 608 pacientai, sergantys lokaliai išplitusiu arba metastaziniu urotelio vėžiu, kuriems anksčiau buvo taikoma chemoterapija platinos preparatais ir skirtas gydymas programuotos ląstelės žūties receptoriaus-1 (PD-1) arba programuotos ląstelės žūties ligando-1 (PD-L1) inhibitoriumi. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI), o antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir objektyvaus atsako dažnis (OAD) [IBLP ir OAD buvo įvertinti tyrėjų pagal RECIST v1.1 kriterijus]. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo atrinkti vartoti 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino 28 dienų ciklo 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis arba, tyrėjo nuožiūra, jiems buvo taikomas kuris nors iš toliau nurodytų chemoterapijos būdų: 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselio (38 %), 175 mg/m<sup>2</sup> paklitakselio (36 %) arba 320 mg/m<sup>2</sup> vinflunino (25 %) 21 dienos ciklo 1-ą dieną.

Pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių metastazių CNS, nepraeinanti  $\geq 2$  laipsnio sensorinė arba motorinė neuropatija, kurie anksčiau sirgo žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija (ŽIV 1 ar 2), aktyviu hepatitu B arba C, ar nekontroliuojamu diabetu, apibrėžtu kaip  $\geq 8$  % HbA1c arba  $\geq 7$  % HbA1c koncentracija su susijusiais diabeto simptomais, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Amžiaus mediana buvo 68 metai (intervalas: nuo 30 iki 88 metų), 77 % pacientų buvo vyrai; dauguma pacientų buvo baltaodžiai (52 %) arba azijiečiai (33 %). Visų pacientų funkcinės būklės įvertinimas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę tyrimo pradžioje buvo 0 (40 %) arba 1 (60 %). Devyniasdešimt penki procentai (95 %) pacientų sirgo metastazavusiomis ligomis, o 5 % – lokaliai išplitusiomis ligomis. Aštuoniasdešimčiai procentų pacientų buvo nustatyta visceralinių metastazių, iš jų 31 % – metastazių kepenyse. Septyniasdešimt šešiams procentams pacientų histologiškai nustatyta urotelio karcinoma / pereinamųjų ląstelių karcinoma (PLK), 14 % – mišri pereinamųjų ląstelių karcinoma, o maždaug 10 % – kiti histologiniai variantai. Iš viso 76 (13 %) pacientams anksčiau buvo taikomi  $\geq 3$  sisteminės terapijos metodai. Penkiasdešimt dviems procentams (314) pacientų anksčiau buvo skirtas PD-1 inhibitorius, 47 % (284) – PD-L1 inhibitorius ir dar 1 % (9) pacientų buvo skirtas tiek PD-1, tiek PD-L1 inhibitorius. Atsakas į ankstesnį gydymą PD-1 arba PD-L1 inhibitoriumi pasireiškė tik 18 % (111) pacientų. Šešiasdešimt trims procentams (383) pacientų anksčiau buvo skirti cisplatina pagrįsti gydymo režimai, 26 % (159) – karboplatina pagrįsti gydymo režimai ir dar 11 % (65) pacientų – cisplatina ir karboplatina pagrįsti gydymo režimai.

4 lentelėje apibendrinti EV-301 tyrimo veiksmingumo rezultatai po medianinės 11,1 mėnesio (95 % PI: 10,6–11,6) stebėjimo trukmės.

**4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai EV-301 tyrime**

<b>Vertinamoji baigtis</b>	<b>Padcev n = 301</b>	<b>Chemoterapija n = 307</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinų, skaičius (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana mėnesiais (95 % PI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Vienpusio kriterijaus p vertė	0,00142*	
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo<sup>†</sup></b>		
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinų, skaičius (%)	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana mėnesiais (95 % PI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Vienpusio kriterijaus p vertė	< 0,00001 <sup>‡</sup>	
<b>Objektyvaus atsako dažnis (VA + DA)<sup>†</sup></b>		
OAD (%) (95 % PI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Vienpusio kriterijaus p vertė	< 0,001 <sup>§</sup>	
Visiško atsako dažnis (%)	4,9	2,7
Dalinio atsako dažnis (%)	35,8	15,2
<b>Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, atsako trukmė</b>		
Mediana mėnesiais (95 % PI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

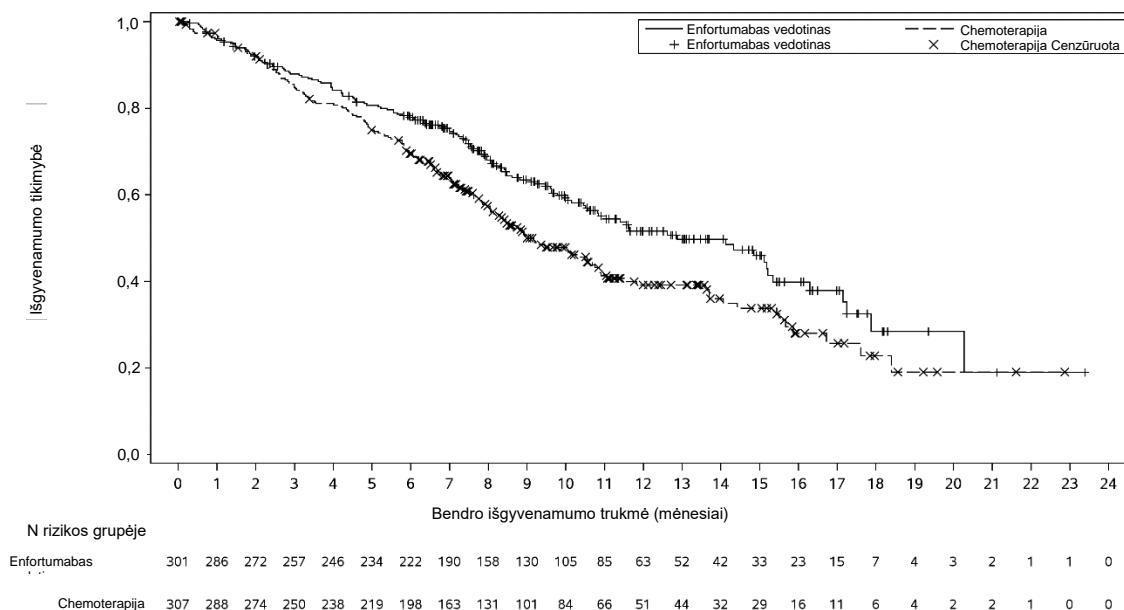
\*iš anksto nustatyta veiksmingumo riba = 0,00679, vienpusio kriterijaus vertė (pakoreguota atsižvelgiant į nustatytą 301 mirtį)

<sup>†</sup>tyrėjo vertinta pagal RECIST v1.1 kriterijus

<sup>‡</sup>iš anksto nustatyta veiksmingumo riba = 0,02189, vienpusio kriterijaus vertė (pakoreguota atsižvelgiant į nustatytus 432 ILP1 reiškinčius)

<sup>§</sup>iš anksto nustatyta veiksmingumo riba = 0,025, vienpusio kriterijaus vertė (pakoreguota atsižvelgiant į 100 % informacijos dalį)

## 1 paveikslas. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo kreivė



### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti enfortumabo vedotino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis urotelio vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### 5.2 Farmakokinetinės savybės

#### Pasiskirstymas

Sulašinus 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino dozę vidutinis apskaičiuotasis AVK pasiskirstymo tūris, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai buvo 12,8 l. Prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* prisijungė nuo 68 % iki 82 % MMAE. Nėra tikėtina, kad MMAE išstums su baltymais itin gerai besijungiančius vaistinius preparatus arba kad tokie vaistiniai preparatai išstums MMAE. Tyrimai *in vitro* rodo, kad MMAE yra P-glikoproteino substratas.

#### Biotransformacija

Metabolizuojama nedidelė iš enfortumabo vedotino išsiskirianti MMAE dalis. *In vitro* duomenys rodo, kad MMAE metabolizmas daugiausia vyksta oksidacijos, kurią atlieka CYP3A4, būdu.

#### Eliminacija

Vidutinis AVK ir nekonjuguoto MMAE klirensas pacientų organizme buvo atitinkamai 0,11 l/val. ir 2,11 l/val. AVK eliminacija multieksponentiškai mažėjo; pusinės eliminacijos laikas buvo 3,6 dienos. Nustatyta, kad MMAE eliminaciją riboja jo išsiskyrimo iš enfortumabo vedotino greitis. MMAE eliminacija multieksponentiškai mažėjo, pusinės eliminacijos laikas buvo 2,6 dienos.

#### Ekskrecija

Didžioji MMAE dalis išsiskiria su išmatomis ir mažesnė dalis – su šlapimu. Suvartojus vieną kito AVK, kurio sudėtyje buvo MMAE, dozę, apytikriai 24 % viso suvartoto MMAE kiekio per 1 savaitės laikotarpį buvo rasta išmatose ir šlapime nepakitusio MMAE pavidalu. Didžioji rasto MMAE kiekio

dalį išsiskyrė su išmatomis (72 %). Tikėtina, kad vartojant enfortumabą vedotiną MMAE ekskrecijos pobūdis bus panašus.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius [intervalas: nuo 24 iki 90 metų; 60 % (450/748) > 65 metų, 19 % (143/748) > 75 metų] kliniškai reikšmingo poveikio enfortumabo vedotino farmakokinetikai neturi.

#### *Rasė ir lytis*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rasė [69 % (519/748) baltodžių, 21 % (158/748) azijiečių, 1 % (10/748) juodaodžių ir 8 % (61/748) kitos arba nežinomos rasės] ir lytis [73 % (544/748) vyrų] kliniškai reikšmingo poveikio enfortumabo vedotino farmakokinetikai neturi.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

AVK ir nekonjuguoto MMAE farmakokinetika buvo įvertinta 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino sulašinus pacientams, kuriems nustatytas lengvas (KrKL > 60-90 ml/min.; n = 272), vidutinio sunkumo (KrKL 30-60 ml/min.; n = 315) ir sunkus (KrKL 15 -< 30 ml/min.; n = 25) inkstų funkcijos sutrikimas. Nepastebėta jokių reikšmingų pacientų, kuriems nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, AVK ar nekonjuguoto MMAE AUC ekspozicijos skirtumų, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Enfortumabo vedotino poveikis pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (KrKL < 15 ml/min.), tirtas nebuvo.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant metastaziniu UV sergančių pacientų klinikinių tyrimų duomenis, nepastebėta jokių reikšmingų pacientų, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija  $1-1,5 \times \text{VNR}$  ir bet koks AST aktyvumas arba bendro bilirubino koncentracija  $\leq \text{VNR}$  ir  $\text{AST} > \text{VNR}$ , n = 65) AVK ekspozicijos skirtumų, o jų nekonjuguoto MMAE AUC buvo 37 % didesnis, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir su kuriais buvo atlikti enfortumabo vedotino tyrimai, skaičius ribotas (n = 3). Enfortumabas vedotinas su pacientais, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas. Vidutinio ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (bendro bilirubino koncentracija  $> 1,5 \times \text{VNR}$  ir bet kuris AST) arba kepenų transplantacijos poveikis AVK ar nekonjuguoto MMAE farmakokinetikai nežinomas.

#### *Fiziologiškai pagrįsto farmakokinetikos modeliavimo prognozės*

Numatoma, kad enfortumabą vedotiną vartojant kartu su ketokonazolu (P-gp inhibitoriumi ir stipriu CYP3A inhibitoriumi) nežymiai padidės nekonjuguoto MMAE  $C_{\max}$  ir AUC ekspozicija, tačiau AVK ekspozicija nesikeis.

Numatoma, kad enfortumabą vedotiną vartojant kartu su rifampinu (P-gp induktoriumi ir stipriu CYP3A induktoriumi), vidutiniškai reikšmingai sumažės nekonjuguoto MMAE  $C_{\max}$  ir AUC, tačiau AVK ekspozicija nesikeis. Visas rifampino poveikis MMAE  $C_{\max}$  gali būti nepakankamai įvertintas FPFK modelyje.

Numatoma, kad kartu vartojamas enfortumabas vedotinas neturės poveikio midazolamo (jautraus CYP3A substrato) ekspozicijai. Tyrimai *in vitro*, kuriuose buvo naudojamos žmogaus kepenų mikrosomos, parodė, kad MMAE slopina CYP3A4/5, tačiau ne kitas CYP450 izoformas. MMAE neindukuoja jokių pagrindinių CYP450 fermentų žmogaus hepatocituose.

## Tyrimai *in vitro*

Tyrimai *in vitro* rodo, kad MMAE yra pernašos iš ląstelės vidaus į išorę nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas, o ne inhibitorius. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad MMAE nėra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), su dauginiu atsparumu vaistiniams preparatams susijusio baltymo 2 (angl. *multidrug-resistance associated protein 2*, MRP2), organinių anijonų pernašos polipeptido 1B1 arba 1B3 (OATP1B1 ar OATP1B3), organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2) arba organinių anijonų nešiklio 1 arba 3 (OAT1 ar OAT3) substratas. Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai MMAE nėra tulžies druskų eksporto siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 arba OATP1B3 inhibitorius.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Genotoksiškumo tyrimai, kurių metu buvo atliktas atvirkštinės mutacijos bandymas su bakterijomis (Ameso testas) ar L5178Y TK<sup>+</sup>/<sub>-</sub> pelių limfomos mutacijos tyrimas, parodė, kad MMAE neturi pastebimo galimo genotoksinio poveikio. Mikrobranduolių tyrime su žiurkėmis MMAE sukėlė chromosomų aberacijų, o tai atitinka mikrovamzdelius ardančių junginių farmakologinį poveikį.

Kartotinių dozių tyrimų su žiurkėmis (4 ir 13 savaitių) ir beždžionėmis (4 savaitių) metu buvo nustatyta odos pažeidimų. Po 6 savaitių atsigavimo laikotarpio odos pokyčiai visiškai išnyko.

Toksiškumo žiurkėms ir beždžionėms tyrimų metu hiperglikemija, apie kurią pranešta klinikinių tyrimų metu, nustatyta nebuvo. Nė vienai iš šių dviejų gyvūnų rūšių nepasireiškė histopatologinių kasos pokyčių.

Buvo nustatytas toksinis poveikis vaisiui (sumažėjo vados dydis arba buvo prarastos visos vados), o vados dydžio sumažėjimas buvo susijęs su padažnėjusiomis ankstyvosiomis rezorbcijomis. Vaisių, kurie išgyveno skiriant 2 mg/kg dozę, vidutinis svoris buvo mažesnis nei kontrolinės grupės.

Su enfortumabu vedotinu susiję vaisiaus skeleto pokyčiai buvo laikomi sulėtėjusiu vystymusi. 2 mg/kg dozė (maždaug panaši į ekspoziciją vartojant rekomenduojamą dozę žmonėms) sukėlė toksinį poveikį motinai, embriono ir vaisiaus mirtinumą bei struktūrines formavimosi ydas, įskaitant gastrošizę, užpakalinių galūnių formavimosi sutrikimą, priešakinės letenos nebuvimą, pakitusį vidaus organų išsidėstymą ir kaklo slankstelių suaugimą. Be to, buvo nustatyta skeleto formavimosi ydų (asimetriški, suaugę, nevisiškai sukaulėję ir netinkamai susiformavę krūtinkaulio segmentai, netinkamai susiformavę kaklo slanksteliai ir vienapusis krūtinės ląstos centro kaulėjimas) bei sumažėjęs vaisiaus svoris.

Toksiškumas sėklidėms nustatytas tik žiurkėms ir po 24 savaitių atsigavimo laikotarpio šie pokyčiai iš dalies išnyko.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas  
Histidino hidrochloridas monohidratas  
Trehalozės dihidratas  
Polisorbatas 20

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

#### Neatidarytas flakonas

3 metai

#### Paruoštas tirpalas flakone

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą iš flakono (-ų) reikia nedelsiant supilti į infuzijos maišelį. Jei tirpalas nesuvartojamas iš karto, laikymo trukmė ir sąlygos prieš naudojant flakonus su paruoštu tirpalu yra vartotojo atsakomybė ir paprastai neturėtų būti ilgesnis kaip 24 valandos laikant šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

#### Praskiestas dozavimo tirpalas infuzijos maišelyje

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiedus tirpalą infuzijos maišelyje, praskiestą tirpalą maišelyje reikia nedelsiant suleisti pacientui. Jei infuzinis tirpalas nesuvartojamas iš karto, laikymo laikas ir sąlygos prieš naudojant praskiestą dozavimo tirpalą yra vartotojo atsakomybė ir paprastai neturėtų būti ilgesnis kaip 16 valandų laikant šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, įskaitant infuzijos laiką. Negalima užšaldyti.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

#### Neatidaryti flakonai

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

#### Padcev 20 mg flakonas su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui

10 ml I tipo stiklo flakonas su pilku bromobutilo gumos kamščiu, 20 mm aliuminio sandarikliu su žaliu žiedu ir žaliu dangteliu. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 1 flakonas.

#### Padcev 30 mg flakonas su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui

10 ml I tipo stiklo flakonas su pilku bromobutilo gumos kamščiu, 20 mm aliuminio sandarikliu su sidabro spalvos žiedu ir geltonu dangteliu. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 1 flakonas.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

#### Paruošimo ir vartojimo instrukcijos

##### *Paruošimas vienos dozės flakone*

1. Laikykitės vaistinių preparatų nuo vėžio tinkamo ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.
2. Tirpindami miltelius ir ruošdami tirpalą laikykitės tinkamų aseptikos reikalavimų.
3. Apskaičiuokite rekomenduojamą dozę pagal paciento svorį, kad nustatytumėte reikalingų flakonų skaičių ir stiprumą (20 mg ar 30 mg).
4. Kiekvieną flakoną paruoškite toliau nurodytu būdu ir, jei įmanoma, sterilaus injekcinio vandens srovę nukreipkite palei flakono sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių:
  - a. 20 mg flakonas: įpilkite 2,3 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml enfortumabo vedotino;
  - b. 30 mg flakonas: įpilkite 3,3 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml enfortumabo vedotino.
5. Flakonus švelniai sukinėkite, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštą (-us) flakoną (-us) palikite bent 1 minutei nusistovėti, kad neliktų burbuliukų. Flakono nekratykite.
6. Apžiūrėkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, bespalvis ar šviesiai gelsvos spalvos, ir jame neturi

būti matomų dalelių. Flakonus, kuriuose yra matomų dalelių arba kurių spalva pakitusi, išmeskite.

#### *Skiedimas infuzijos maišelyje*

7. Iš flakono (-ų) ištraukite apskaičiuotą paruošto tirpalo dozę ir suleiskite į infuzijos maišelį.
8. Enfortumabą vedotiną praskieskite 50 mg/ml (5 %) dekstrozės, 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba Ringerio laktato injekciniu tirpalu. Infuzijos maišelis turi būti tokio dydžio, kad jame tilptų pakankamas skiediklio kiekis ir galutinė enfortumabo vedotino koncentracija būtų nuo 0,3 mg/ml iki 4 mg/ml.

Praskiestas enfortumabo vedotino dozavimo tirpalas yra suderinamas su infuzijos į veną maišeliais, pagamintais iš polivinilchlorido (PVC), etilvinilacetato, poliolefino, tokio kaip polipropilenas (PP), arba su i.v. buteliukais, pagamintais iš polietileno (PE), glikoliu modifikuoto polietileno tereftalato, ir su infuzijos rinkiniais, pagamintais iš PVC su plastifikatoriumi (bis(2-etilheksil)ftalatu (DEHP) arba tris(2-etilheksil)trimelitu (TOTM)), PE ir su filtrų membranomis (porų dydis: 0,2-1,2 µm), pagamintomis iš polietersulfono, polivinilidendifluorido arba celiuliozės esterių mišinio.

9. Maišelį atsargiai pavartykite, kad praskiestas tirpalas susimaišytų. Maišelio nekratykite.
10. Prieš infuzijos maišelį naudodami, apžiūrėkite, ar jame nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek keičiantis spalvas, bespalvis ar šviesiai gelsvos spalvos, ir jame neturi būti matomų dalelių. Jei pastebėtumėte dalelių ar spalvos pakitimų, infuzijos maišelio nenaudokite.
11. Vienos dozės flakonuose likusį nepanaudotą tirpalą išmeskite.

#### *Vartojimas*

12. Infuziją atlikite per 30 minučių naudodami intraveninę sistemą. Negalima suleisti į veną greitai arba boliusu.

Nebuvo nustatyta jokių nesuderinamumų naudojant sandarios sistemos pernešimo įtaisą, pagamintą iš akrilnitrilo butadieno stireno (ABS), akrilo, aktyvintos anglies, etileno propileno dieno monomero, metakrilato ABS, polikarbonato, poliizopreno, polioksimetileno, PP, silikono, nerūdijančio plieno, termoplastinio elastomero, skirto paruoštam tirpalui.

13. Negalima lašinti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią infuzijos sistemą.
14. Atliekant infuziją rekomenduojama naudoti infuzinės sistemos arba švirkšto filtrus (porų dydis: nuo 0,2 iki 1,2 µm, rekomenduojamos medžiagos: polietersulfonas, polivinilidendifluoridas, celiuliozės esterių mišinys)

#### *Atliekų tvarkymas*

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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



**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS  
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI  
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Lonza AG  
Lonzastrasse  
Visp, 3930  
Šveicarija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **– Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **– Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

### **– Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant Padcev į rinką kiekvienoje šalyje narėje registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus aspektus su šalies kompetentinga institucija.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas Padcev, sveikatos priežiūros specialistams, kurie, tikėtina, jog skirs Padcev, yra pateikta toliau nurodyta mokomoji medžiaga:

Informacijos pacientui paketas:

- Pakuotės lapelis
- Paciento kortelė
  - Paciento kortelė:
    - Informacija pacientams, kad gydymas Padcev gali sukelti odos reakcijas, įskaitant sunkias odos reakcijas, tokias kaip SDS, TEN ar kitus sunkius išbėrimus.
    - Odos reakcijų simptomų aprašymas ir nurodymas nedelsiant kreiptis į gydytoją, nes tai gali būti sunkios odos reakcijos požymiai.
    - Įspėjamasis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, gydantiems pacientą bet kuriuo metu, įskaitant kritines situacijas, kad pacientas vartoja Padcev.
    - Padcev skyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.
    - Įspėjimo kortelę reikia visuomet turėti su savimi ir pateikti bet kuriam sveikatos priežiūros specialistui.

Paciento kortelę, kurios tekstas nurodytas III priede, registruotojas taip pat turi pateikti kiekvienoje vaistinio preparato pakuotėje.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PADCEV 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
*enfortumabum vedotinum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 20 mg enfortumabo vedotino.  
Viename mililitre paruošto tirpalo yra 10 mg enfortumabo vedotino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra histidino, histidino hidrochlorido monohidrato, trehalozės dihidrato ir polisorbato 20

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną paruošus ir praskiedus.  
Negalima kratyti.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Laikyti gamintojo pakuotėje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1615/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PADCEV 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

*enfortumabum vedotinum*

Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Leisti i.v. paruošus ir praskiedus.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 mg/ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PADCEV 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
*enfortumabum vedotinum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 30 mg enfortumabo vedotino.  
Viename mililitre paruošto tirpalo yra 10 mg enfortumabo vedotino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra histidino, histidino hidrochlorido monohidrato, trehalozės dihidrato ir polisorbato 20

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną paruošus ir praskiedus.  
Negalima kratyti.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Laikyti gamintojo pakuotėje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/21/1615/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

PADCEV 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

*enfortumabum vedotinum*

Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Leisti i.v. paruošus ir praskiedus.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 mg/ml

**6. KITA**

## PACIENTO KORTELĖS TURINYS

### PACIENTO KORTELĖ

#### PADCEV

(*enfortumabum vedotinum*)

- **Visada** nešiokitės šią kortelę su savimi, ypač, kai keliaujate ar Jus apžiūri kitas gydytojas.
- Parodykite šią kortelę bet kuriam gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, kai atliekamas bet koks medicininis gydymas ar bet kada lankydami ligoninėje ar klinikoje.
- **Nedelsdami** kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė bet kokie šalutiniai poveikiai, ypač nurodyti šioje kortelėje.

### SVARBI SAUGOS INFORMACIJA PACIENTAMS

**Padcev gali sukelti sunkių šalutinių poveikių, įskaitant sunkias odos reakcijas (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir kitus sunkius išbėrimus, tokius kaip su vaistais susijusi simetrinė raukšlių ir lenkiamųjų paviršių egzantema).**

**Nedelsdami** pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei Jums pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų simptomų:

- išbėrimas ar niežėjimas, kuris toliau stiprėja arba atsinaujina po gydymo,
- odos pūslės ar lupimasis,
- skausmingos žaizdos ar opos burnoje arba nosyje, gerklėje ar lytinių organų srityje,
- karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai,
- ar patinę limfmazgiai.

Tai gali būti sunkios odos reakcijos, kuri gali pasireikšti vartojant šį vaistą (ypač per kelias pirmąsias gydymo savaites), požymiai. Jei jie pasireiškia, gydytojas Jus stebės ir gali Jums skirti vaistą odos ligai gydyti. Jei odos reakcija sustiprėja, jis gali gydymą laikinai sustabdyti ar nutraukti. Jei turite daugiau klausimų apie gydymą, kreipkitės į savo gydytoją.

### SVARBI INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS PASLAUGŲ TEIKĖJAMS

- Šis pacientas yra gydomas Padcev (enfortumabu vedotinu), kuris gali sukelti sunkias odos reakcijas, įskaitant SDS ir TEN (daugiausia per pirmąjį gydymo ciklą).
- Simptomai yra išbėrimas ar niežėjimas, kuris toliau stiprėja arba atsinaujina po gydymo, odos pūslės ar lupimasis, skausmingos žaizdos ar opos burnoje arba nosyje, gerklėje ar lytinių organų srityje, karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai ar patinę limfmazgiai.
- Karščiavimas arba į gripą panašūs simptomai gali būti pirmasis sunkios odos reakcijos požymis. Pradedant nuo pirmojo ciklo ir viso gydymo metu pacientai turi būti stebimi dėl odos reakcijų. Esant lengvoms ar vidutinio sunkumo odos reakcijoms, gali būti svarstomi vietiskai vartojami kortikosteroidai / antihistamininiai vaistiniai preparatai.
- Kai įtariamas SDS ar TEN, ar atsiradus pūslinėms pažaidoms, **nedelsiant** sustabdykite gydymą ir nukreipkite pacientą pas specialistą; ankstyvam atpažinimui labai svarbus histologinis patvirtinimas, nes diagnozė ir intervencija gali pagerinti prognozę.
- Jei pasireiškia SDS arba TEN, 4 laipsnio arba pasikartojančios 3 laipsnio odos reakcijos, gydymą Padcev nutraukite visam laikui.
- Su karščiavimu pasireiškiančių 2 laipsnio, sunkėjančių 2 laipsnio ar 3 laipsnio odos reakcijų atveju gydymą atidėkite, kol būklė pagerės iki  $\leq 1$  laipsnio ir tęskite gydymą skirdami tokią pat dozę arba apsvaistykite galimybę dozę sumažinti vienu dozės lygiu; apsvaistykite galimybę nukreipti specializuotai priežiūrai.

Jei reikia daugiau informacijos, kreipkitės į paciento hematologą / onkologą ir peržiūrėkite enfortumabo vedotino informacinius dokumentus interneto svetainėje <https://www.ema.europa.eu/>.

**Mano vardas, pavardė:** \_\_\_\_\_

**Mano kontaktinis numeris:** \_\_\_\_\_

**Kontaktinis asmuo skubiais atvejais:** \_\_\_\_\_

**Kontaktinis numeris skubiais atvejais:** \_\_\_\_\_

**Hematologo / onkologo / onkologijos slaugytojo vardas, pavardė:** \_\_\_\_\_

**Kontaktinis numeris:** \_\_\_\_\_

**Kontaktinis numeris nedarbo valandomis:** \_\_\_\_\_

**Mano ligoninės pavadinimas:** \_\_\_\_\_

**Mano ligoninės kontaktinis numeris:** \_\_\_\_\_

**PADCEV vartojimo pradžios data:** \_\_\_\_\_

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Padcev 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Padcev 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui enfortumabas vedotinas (*enfortumabum vedotinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Padcev ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Padcev
3. Kaip vartoti Padcev
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Padcev
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Padcev ir kam jis vartojamas

Padcev sudėtyje yra veikliosios medžiagos enfortumabo vedotino, kuris sudarytas iš monokloninio antikūno, sujungto su medžiaga, skirta vėžinėms ląstelėms naikinti. Monokloninis antikūnas atpažįsta tam tikras vėžines ląsteles ir į jas perneša šią medžiagą.

Šis vaistas vartojamas suaugusiesiems tam tikram vėžiui, vadinamam šlapimo pūslės vėžiu (urotelio karcinoma), gydymui. Padcev skiriamas žmonėms, kurių vėžys išplitęs arba jo negalima pašalinti chirurginiu būdu.

Padcev skiriamas tiems, kurie buvo gydyti imunoterapijos vaistu, taip pat chemoterapijai skirtu vaistu, kurio sudėtyje yra platinos.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Padcev

##### Padcev vartoti negalima

- jeigu yra alergija enfortumabui vedotinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei:

- Jums pasireiškia bet kuris iš šių odos reakcijos simptomų:
  - išbėrimas ar niežėjimas, kuris toliau stiprėja arba atsinaujina po gydymo,
  - odos pūslės ar lupimasis,
  - skausmingos žaizdos ar opos burnoje ar nosyje, gerklėje ar lytinių organų srityje,
  - karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai,
  - arba patinę limfmazgiai.



Tai gali būti sunkios odos reakcijos, kuri gali pasireikšti vartojant šį vaistą (ypač per kelias pirmąsias gydymo savaites), požymiai. Jei jie pasireiškia, gydytojas Jus stebės ir gali Jums skirti vaistą odos ligai gydyti. Jis gali gydymą laikinai sustabdyti, kol simptomai susilpnės. Jei odos reakcija sustiprėja, gydytojas gali gydymą nutraukti. Šią informaciją taip pat rasite paciento kortelėje, pateikiamoje kartu su pakuote. Svarbu šią kortelę nešiotis su savimi ir parodyti bet kuriam jus apžiūrinčiam sveikatos priežiūros specialistui.

- Jums pasireiškia bet kuris padidėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomas, įskaitant dažną šlapinimąsi, sustiprėjusį troškulį, neryškų matymą, sumišimą, mieguistumą, apetito praradimą, vaisių kvapą iš burnos, pykinimą, vėmimą ar skrandžio skausmą. Gydymo metu gali padidėti cukraus kiekis kraujyje.
- Jums pasireiškia bet kuris iš nervų sutrikimų (neuropatijos) simptomų, pvz.: tirpimas, dilgčiojimas ar dilgčiojimo pojūtis rankose ar pėdose arba raumenų silpnumas. Jei tai pasireiškia, gydytojas gali gydymą laikinai sustabdyti arba sumažinti dozę, kol simptomai susilpnės. Jei simptomai sustiprėja, gydytojas gali gydymą nutraukti.
- Jums gydymo metu pasireiškia akių sutrikimų, pvz., akių sausumas. Jums vartojant Padcev gali pasireikšti akių sausumo problemų.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Padcev**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistus nuo grybelių sukeltų infekcijų (pvz., ketokonazolą), nes jie gali padidinti Padcev kiekį kraujyje. Jeigu paprastai vartojate šiuos vaistus, gydymo metu Jūsų gydytojas gali juos pakeisti ir paskirti kitą vaistą.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdama vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Šio vaisto nevartokite, jeigu esate nėščia. Padcev gali pakenkti Jūsų dar negimusiam kūdikiui.

Jei pradėdama vartoti šį vaistą ir esate pastoti galinti moteris, gydymo metu ir mažiausiai 12 mėnesių po Padcev vartojimo nutraukimo naudokite veiksmingą kontracepcijos priemonę.

Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Negalima žindyti gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po Padcev vartojimo nutraukimo.

Šiuo vaistu gydomiems vyrams patariama prieš gydymą užšaldyti ir saugoti spermos mėginius. Šiuo vaistu gydomiems vyrams nepatariama pradėti vaiko gydymo metu ir iki 9 mėnesių po paskutinės dozės.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei gydymo metu jaučiatės blogai, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Padcev**

Padcev Jums bus skiriamas ligoninėje ar klinikoje, prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties skiriant tokį gydymą.

### **Kiek Padcev Jums bus skiriama**

Rekomenduojama šio vaisto dozė yra 1,25 mg/kg 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis kas 28 dienas. Gydytojas nuspręs, kiek gydymo Jums reikia.

### **Kaip Jums bus skiriamas Padcev**

Jums bus skirama Padcev infuzija į veną per 30 minučių. Prieš vartojimą Padcev bus įpilamas į infuzinį maišelį, kuriame yra gliukozės, natrio chlorido arba Ringerio laktato tirpalo.

#### **Pamiršus pavartoti Padcev**

Labai svarbu, kad atvykumėte į visus vizitus, kai bus skiriamas Padcev. Jei praleidote vizitą, paklauskite gydytojo, kada bus paskirta kita dozė.

#### **Nustojus vartoti Padcev**

**Nenutraukite** gydymo Padcev, nebent tai aptarėte su gydytoju. Nutraukus gydymą, vaisto poveikis gali nutrūkti.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Kai kurie galimi šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs.**

- **Odos reakcijos (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrozė ir kiti sunkūs bėrimai, tokie kaip su vaistais susijusi simetrinė raukšlių ir lenkiamųjų paviršių egzantema).** Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių sunkios odos reakcijos simptomų: išbėrimas ar niežėjimas, kuris toliau stiprėja arba atsinaujina po gydymo, odos pūslės ar lupimasis, skausmingos žaizdos ar opos burnoje arba nosyje, gerklėje ar lytinių organų srityje, karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai arba patinę limfmazgiai (dažnis nežinomas).
- **Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija).** Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia bet kuris padidėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomas, įskaitant: dažną šlapinimąsi, sustiprėjusį troškulį, neryškų matymą, sumišimą, mieguistumą, apetito praradimą, vaisių kvapą iš burnos, pykinimą, vėmimą ar skrandžio skausmą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- **Nervų sutrikimai (periferinė neuropatija, tokia kaip motorinė neuropatija, sensomotorinė neuropatija, parestezija, hipoestezija ir raumenų silpnumas).** Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia tirpimas, dilgčiojimas arba dilgčiojimo pojūtis rankose ar pėdose arba raumenų silpnumas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- **Padcev ištekėjimas iš venos į audinius aplink infuzijos vietą (ekstravazacija).** Nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jei infuzijos vietoje pastebėjote paraudimą, patinimą, niežėjimą ar diskomfortą. Jei iš injekcijos vietos ar venos Padcev teka ant šalia esančios odos ir į audinius, jis gali sukelti infuzijos vietos reakciją. Šios reakcijos gali pasireikšti iškart po infuzijos, tačiau kartais jos gali pasireikšti po infuzijos praėjus kelioms dienoms (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų).

#### **Kitas galimas šalutinis poveikis**

**Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė);
- pykinimas, viduriavimas ir vėmimas;
- nuovargis;
- sumažėjęs apetitas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- akių sausumas;
- plaukų slinkimas;
- svorio sumažėjimas;
- sausa ar niežinti oda;
- išbėrimas;
- plokšti arba raudoni iškilę gumbeliai ant odos;
- padidėjęs kepenų fermentų (aspartataminotransferazės [AST] arba alaninaminotransferazės [ALT]) kiekis.

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- nenormali eisena (eisenos sutrikimas);
- akių paraudimas;
- odos dilgėlinė;
- odos paraudimas;
- uždegimo paveiktos, niežtinčios, įtrūkusios ir šiurkščios dėmelės ant odos;
- delnų ir pėdų paraudimas ir dilgčiojimas;
- odos lupimasis;
- burnos opa;
- išbėrimas su lydinčiais simptomais: niežuliu, paraudimu, raudonais gumbeliais ar raudonomis dėmėmis ant odos, skysčio pripildytomis pūslėmis, didelėmis pūslėmis, odos pažeidimais.

**Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 00 žmonių):**

- odos sudirginimas;
- odos deginimo pojūtis;
- nervų funkciją veikianys sutrikimai, sukelianys keistą pojūtį arba judėjimo problemų;
- sumažėjęs raumenų dydis;
- kraujo pūslės;
- odos alerginės reakcijos;
- išbėrimas su lydinčiais simptomais: „jaučio akies“ formos dėmės, odos lupimusi, plokščiomis skysčio pripildytomis pūslėmis;
- viso kūno odos lupimasis;
- odos raukšlių, įskaitant kirkšni, uždegimas;
- pūslės arba į pūslės panašūs odos pažeidimai;
- uždegimas ar niežėjimas, pasireiškiantis tik ant kojų ir pėdų.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Padcev**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Likusio nesuvartoto infuzinio tirpalo negalima palikti kitam kartui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Padcev sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra enfortumabas vedotinas.
- Viename flakone su 20 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui yra 20 mg enfortumabo vedotino.
- Viename flakone su 30 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui yra 30 mg enfortumabo vedotino.
- Viename mililitre paruošto tirpalo yra 10 mg enfortumabo vedotino.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas hidratas, trehalozės dihidratas ir polisorbatas 20.

### Padcev išvaizda ir kiekis pakuotėje

Padcev milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai. Padcev tiekiamas dėžutėje, kurioje yra 1 stiklo flakonai.

### Registruotojas ir gamintojas

#### Registruotojas:

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

#### Gamintojas:

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co Kerry  
V93 FC86  
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Biocodex UAB  
Tel.: +370 37 408 681

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

#### **Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Biocodex OÜ

#### **Norge**

Astellas Pharma

Tel: +372 6 056 014

Tlf: +47 66 76 46 00

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Sverige**

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

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

**United Kingdom** (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

**Atsekamumas**

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

**Paruošimo ir vartojimo instrukcijos**

### Paruošimas vienos dozės flakone

1. Laikykitės vaistinių preparatų nuo vėžio tinkamo ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.
2. Tirpindami miltelius ir ruošdami tirpalą laikykitės tinkamų aseptikos reikalavimų.
3. Apskaičiuokite rekomenduojamą dozę pagal paciento svorį, kad nustatytumėte reikalingų flakonų skaičių ir stiprumą (20 mg ar 30 mg).
4. Kiekvieną flakoną paruoškite toliau nurodytu būdu ir, jei įmanoma, sterilaus injekcinio vandens srovę nukreipkite palei flakono sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių:
  - a. 20 mg flakonas: įpilkite 2,3 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml enfortumabo vedotino;
  - b. 30 mg flakonas: įpilkite 3,3 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml enfortumabo vedotino.
5. Flakonus švelniai sukinkite, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštą (-us) flakoną (-us) palikite bent 1 minutei nusistovėti, kad neliktų burbuliukų. Flakono nekratykite.
6. Apžiūrėkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, bespalvis ar šviesiai gelsvos spalvos, ir jame neturi būti matomų dalelių. Flakonus, kuriuose yra matomų dalelių arba kurių spalva pakitusi, išmeskite.

### Skiedimas infuzijos maišelyje

7. Iš flakono (-ų) ištraukite apskaičiuotą paruošto tirpalo dozę ir suleiskite į infuzijos maišelį.
8. Enfortumabą vedotiną praskieskite 50 mg/ml (5 %) dekstrozės, 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba Ringerio laktato injekciniu tirpalu. Infuzijos maišelis turi būti tokio dydžio, kad jame tilptų pakankamas skiediklio kiekis ir galutinė enfortumabo vedotino koncentracija būtų nuo 0,3 mg/ml iki 4 mg/ml.

Praskiestas enfortumabo vedotino dozavimo tirpalas yra suderinamas su infuzijos į veną maišeliais, pagamintais iš polivinilchlorido (PVC), etilvinilacetato, poliolefino, tokio kaip polipropilenas (PP), arba su i.v. buteliukais, pagamintais iš polietileno (PE), glikoliu modifikuoto polietileno tereftalato, ir su infuzijos rinkiniais, pagamintais iš PVC su plastifikatoriumi (bis(2-etilheksil)ftalatu (DEHP) arba tris(2-etilheksil)trimelitu (TOTM)), PE ir su filtrų membranomis (porų dydis: 0,2-1,2 µm), pagamintomis iš polietersulfono, polivinilidendifluorido arba celiuliozės esterių mišinio.

9. Maišelį atsargiai pavartykite, kad praskiestas tirpalas susimaišytų. Maišelio nekratykite.
10. Prieš infuzijos maišelį naudodami, apžiūrėkite, ar jame nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek keičiantis spalvas, bespalvis ar šviesiai gelsvos spalvos, ir jame neturi būti matomų dalelių. Jei pastebėtumėte dalelių ar spalvos pakitimų, infuzijos maišelio nenaudokite.
11. Vienos dozės flakonuose likusį nepanaudotą tirpalą išmeskite.

### Vartojimas

12. Infuziją atlikite per 30 minučių naudodami intraveninę sistemą. Negalima suleisti į veną greitai arba boliusu.

Nebuvo nustatyta jokių nesuderinamumų naudojant sandarios sistemos pernešimo įtaisą, pagamintą iš akrilnitrilo butadieno stireno (ABS), akrilo, aktyvintos anglies, etileno propileno dieno monomero,

metakrilato ABS, polikarbonato, poliizopreno, polioksimetileno, PP, silikono, nerūdijančio plieno, termoplastinio elastomero, skirto paruoštam tirpalui.

13. Negalima lašinti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią infuzijos sistemą.
14. Atliekant infuziją rekomenduojama naudoti infuzinės sistemos arba švirkšto filtrus (porų dydis: nuo 0,2 iki 1,2  $\mu\text{m}$ , rekomenduojamos medžiagos: polieterisulfonas, polivinilidendifluoridas, celiuliozės esterių mišinys)

#### **Atliekų tvarkymas**

Padcev skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.