

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Padcev 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Padcev 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Padcev 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vienā flakonā ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir 20 mg enfortumaba vedotīna (*enfortumabum vedotinum*).

Padcev 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Vienā flakonā ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir 30 mg enfortumaba vedotīna (*enfortumabum vedotinum*).

Pēc zāļu pagatavošanas katrs šķīduma ml satur 10 mg enfortumaba vedotīna.

Enfortumaba vedotīns sastāv no pilnībā cilvēka IgG1 kapa antivielas, kas konjugēta ar mikrocaurulītes noārdošu vielu – monometilauristatīnu E (*monomethyl auristatin E – MMAE*), izmantojot ar proteāzi noārdāmu maleimidokaproilvalīna-citrulīna saistvielu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Padcev monoterapijas veidā ir indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju un programmētās bojāejas receptora-1 vai programmētās bojāejas liganda-1 inhibitoru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Padcev ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānodrošina laba venozā pieeja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Enfortumaba vedofīna ieteicamā deva ir 1,25 mg/kg (maksimāli līdz 125 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 100 kg), ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

1. tabula. Ieteicamā devas samazināšana nevēlamo blakusparādību gadījumā

	Devas līmenis
Sākuma deva	1,25 mg/kg līdz 125 mg
Pirmā devas samazināšana	1,0 mg/kg līdz 100 mg
Otrā devas samazināšana	0,75 mg/kg līdz 75 mg
Trešā devas samazināšana	0,5 mg/kg līdz 50 mg

Devas pielāgošana

2. tabula. Devas lietošanas pārtraukšana, samazināšana vai lietošanas izbeigšana pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana*
Ādas reakcijas	Aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) vai toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) vai bulloziem bojājumiem	Nekavējoties pārtraukt lietošanu un nosūtīt pie speciālista pēc palīdzības
	Apstiprināts SJS vai TEN; 4. pakāpe vai recidīvs 3. pakāpē	Pilnīgi izbeigt lietošanu
	2. pakāpes pasliktināšanās 2. pakāpe ar drudzi 3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none">• Pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz $\leq 1.$ pakāpei;• Apsvērt nosūtīšanu pie speciālista;• Atsākt lietot to pašu devu vai apsvērt devas samazināšanu par vienu devas līmeni (skatīt 1. tabulu)
Hiperglikēmija	Glikozes līmenis asinīs $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none">• Pārtraukt lietošanu, līdz paaugstinātais glikozes līmenis asinīs ir uzlabojies līdz $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl);• Atsākt ārstēšanu ar to pašu devas līmeni
Perifērā neiropātija	2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none">• Pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz $\leq 1.$ pakāpei;• Pirmajā rašanās reizē atsākt ārstēšanu ar to pašu devas līmeni;• Recidīva gadījumā pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz $\leq 1.$ pakāpei, pēc tam atsākt ārstēšanu, samazinot par vienu devas līmeni (skatīt 1. tabulu)
	$\geq 3.$ pakāpe	Pilnīgi izbeigt lietošanu

*Toksicitāte tika novērtēta saskaņā ar Nacionālā vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v5.0)*), versija 5.0, atbilstoši kurai 1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe ir vidēji smaga, 3. pakāpe ir smaga un 4. pakāpe ir dzīvībai bīstama.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana pacientiem ≥ 65 gadu vecumā nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem [kreatinīna klīrens (creatinine clearance – CrCL) $> 60 - 90$ ml/min], vidēji smagiem (CrCL $30 - 60$ ml/min) vai smagiem (CrCL $15 - < 30$ ml/min) nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Enfortumaba vedotīns nav vērtēts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (CrCL < 15 ml/min) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem [kopējais bilirubīns no 1 līdz $1,5 \times$ pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) un AsAT jebkura vērtība vai kopējais bilirubīns \leq NAR un AsAT $>$ NAR] devas pielāgošana nav nepieciešama. Enfortumaba vedotīns ir vērtēts tikai ierobežotam pacientu skaitam ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav vērtēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Enfortumaba vedotīns nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā lokāli progresējoša vai metastātiska urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Padcevis ir paredzēts intravenozai lietošanai. Ieteicamā deva ir jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. Enfortumaba vedotīnu nedrīkst ievadīt ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu pagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ādas reakcijas

Ādas reakcijas ir saistītas ar enfortumaba vedotīnu, jo enfortumaba vedotīns saistās pie nektīna-4, kas ir ekspresēts ādā. Drudzis vai gripai līdzīgi simptomi varētu būt pirmās smagas ādas reakcijas pazīmes, un, ja tās parādās, pacienti jānovēro.

Ir ziņots par vieglām un vidēji smagām ādas reakcijām, galvenokārt makulopapuloziem izsitumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ārstēti ar enfortumaba vedotīnu, radās arī smagas ādas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā SJS un TEN, ar letālu iznākumu, galvenokārt terapijas pirmā cikla laikā. Klīniskajos pētījumos laika mediāna līdz smagu ādas reakciju sākumam bija 0,6 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 6,4).

Pacienti jākontrolē jau no pirmā cikla un visā terapijas laikā, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas vieglas vai vidēji smagas ādas reakcijas, var apsvērt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu, piemēram, lokālu kortikosteroīdu un antihistamīnu lietošanu. Ja ir aizdomas par SJS vai TEN vai bullozu bojājumu rašanās gadījumā, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un pacients jāšūta pie speciālista; histoloģisks apstiprinājums, tai skaitā vairāku biopsiju veikšanas apsvēšana, ir kritiski svarīgi agrīnai noteikšanai, jo diagnoze un iekļaušanās var uzlabot prognozi. Padceiv lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc, ja ir apstiprināts SJS vai TEN, 4. pakāpes vai recidivējošas smagas ādas reakcijas. Ja rodas 2. pakāpes ādas reakcijas, kas pastiprinās, 2. pakāpes ādas reakcijas ar drudzi vai 3. pakāpes ādas reakcijas, ārstēšana jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, un jāapsver nosūtīšana pie speciālista. Ārstēšana jāatsāk, lietojot to pašu devas līmeni, vai arī jāapsver devas samazināšana par vienu devas līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē vai bez tā, kuri ārstēti ar enfortumaba vedotīnu, radās hiperglikēmija un diabētiskā ketoacidoze (DKA), tai skaitā letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Hiperglikēmija biežāk radās pacientiem ar hiperglikēmiju anamnēzē vai augstu ķermeņa masas indeksu ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pacienti ar sākotnējo HbA1c $\geq 8\%$ tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Glikozes līmenis asinīs ir jākontrolē pirms devas lietošanas un periodiski ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskām indikācijām pacientiem ar cukura diabētu vai hiperglikēmiju vai pacientiem, kuriem pastāv šādu traucējumu risks. Ja glikozes līmenis asinīs paaugstinās $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), Padceiv lietošana ir jāpārtrauc, līdz glikozes līmenis asinīs ir $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$), un jānozīmē atbilstoša terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Perifērā neiropātija

Lietojot enfortumaba vedotīnu, radās perifērā neiropātija, galvenokārt perifērā sensorā neiropātija, tai skaitā ≥ 3 . pakāpes reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar iepriekšēju ≥ 2 . pakāpes perifēro neiropātiju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Pacienti jākontrolē, vai neparādās jauni perifērās neiropātijas simptomi vai arī nepasliktinās esošais stāvoklis, jo šādiem pacientiem var būt jāatliek enfortumaba vedotīna lietošana, jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc lietošana (skatīt 1. tabulu). Padceiv lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas ≥ 3 . pakāpes perifērā neiropātija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Acu bojājumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar enfortumaba vedotīnu, radās acu bojājumi, galvenokārt sausās acs sindroms (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas acu bojājumi. Sausās acs sindroma profilaksei jāapsver mākslīgo asaru lietošana un nosūtīšana izmeklēšanai pie oftalmologa, ja acu simptomi neizzūd vai pasliktinās.

Ekstravazācija infūzijas vietā

Ekstravazācijas gadījumā pēc enfortumaba vedotīna ievadīšanas tika novērots ādas un mīksto audu bojājums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Padceiv ievadīšanas jānodrošina laba venozā pieeja, un jākontrolē, vai ievadīšanas laikā neparādās ekstravazācija infūzijas vietā. Ja rodas ekstravazācija, infūzija jāpārtrauc un jākontrolē, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Embriofetālā toksicitāte un kontracepcija

Grūtnieces ir jāinformē par iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāiesaka veikt grūtniecības testu 7 dienas pirms terapijas ar enfortumaba vedotīnu uzsākšanas, lietojot efektīvu kontracepciju terapijas laikā un vismaz 12 mēnešus pēc terapijas

pārtraukšanas. Vīriešiem, kurus ārstē ar enfortumaba vedotīnu, ieteicams neplānot bērnus terapijas laikā un līdz 9 mēnešiem pēc Padcev pēdējās devas lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar enfortumaba vedotīnu nav veikti. Vienlaicīga enfortumaba vedotīna un CYP3A4 (substrātu) metabolizētu zāļu lietošana nerada klīniski nozīmīgu farmakokinētiskās mijiedarbības risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz enfortumaba vedotīnu

CYP3A4 inhibitori, substrāti vai induktori

Atbilstoši fizioloģiski pamatotai farmakokinētikas (*physiologically-based pharmacokinetic* – PBPK) modelēšanai ir sagaidāms, ka enfortumaba vedotīna vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (kombinēts P-gp un spēcīgs CYP3A4 inhibitors) paaugstinās nekonjugētā MMAE C_{max} un AUC (*area under the curve* – zemlīknes laukums) iedarbību nelielā mērā, nemainot antivielas zāļu konjugāta (*antibody drug conjugate* – ADC) iedarbību. Vienlaicīgi lietojot CYP3A4 inhibitorus, ieteicams ievērot piesardzību. Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piem., bocepreviru, klaritromicīnu, kobicistatu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu), jākontrolē rūpīgāk, vai nerodas toksicitātes pazīmes.

Nav sagaidāms, ka nekonjugētais MMAE varētu mainīt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir CYP3A4 substrāti (piem., midazolāms), AUC.

Spēcīgi CYP3A4 induktori (piem., rifampicīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, divšķautņu asinszāle [*Hypericum perforatum*]) var samazināt nekonjugētā MMAE iedarbību ar vidēju ietekmi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ir ieteicams veikt grūtniecības testu 7 dienas pirms terapijas uzsākšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā un vismaz 12 mēnešus pēc terapijas ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem, kurus ārstē ar enfortumaba vedotīnu, ieteicams neplānot bērnus terapijas laikā un līdz 9 mēnešiem pēc Padcev pēdējās devas lietošanas.

Grūtniecība

Pamatojoties uz atradnēm pētījumos ar dzīvniekiem, Padcev var kaitēt auglim, ja zāles lieto grūtniece. Embriofetālās attīstības pētījumi ar žurku mātītēm liecināja, ka enfortumaba vedotīna intravenoza lietošana samazināja izdzīvojošo augļu skaitu, samazināja metiena lielumu un palielināja agrīno resorbciju skaitu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Padcev grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai enfortumaba vedotīns izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērniem, kurus baro ar krūti. Terapijas laikā ar Padcev un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Žurkām atkārtota enfortumaba vedotīna devu lietošana izraisīja sēklinieku toksicitāti, un tā var ietekmēt tēviņu fertilitāti. Pierādīts, ka MMAE piemīt aneugēniskas īpašības (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc vīriešiem, kuriem paredzēta terapija ar šīm zālēm, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāiesaka sasaldēt un uzglabāt spermas paraugus. Nav datu par Padcev ietekmi uz cilvēka fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Padceiv neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, lietojot enfortumaba vedotīnu, bija alopēcija (48,8%), nogurums (46,8%), samazināta ēstgriba (44,9%), perifērā sensorā neiropātija (38,7%), caureja (37,6%), slikta dūša (36%), nieze (33,4%), disgeizija (29,9%), anēmija (26,5%), ķermeņa masas samazināšanās (23,4%), makulopapulozi izsitumi (22,9%), sausa āda (21,6%), vemšana (18,4%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (15,3%), hiperglikēmija (13,1%), sausās acs sindroms (12,8%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (12,1%) un izsitumi (10,4%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija caureja (2%) un hiperglikēmija (2%). Deviņi procenti pacientu pilnīgi pārtrauca enfortumaba vedotīna lietošanu nevēlamu blakusparādību dēļ; visbiežākā nevēlamā blakusparādība ($\geq 2\%$), kuras dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija perifērā sensorā neiropātija (4%). Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu uz laiku pārtrauca 44% pacientu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ uz laiku tika pārtraukta ārstēšana, bija perifērā sensorā neiropātija (15%), nogurums (7%), makulopapulozi izsitumi (4%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (4%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (4%), anēmija (3%), caureja (3%) un hiperglikēmija (3%). Trīsdesmit procentiem pacientu bija nepieciešama devas samazināšana nevēlamu blakusparādību dēļ; visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ bija nepieciešama devas samazināšana, bija perifērā sensorā neiropātija (10%), nogurums (5%), makulopapulozi izsitumi (4%) un samazināta ēstgriba (2%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Enfortumaba vedotīna monoterapijas drošums tika izvērtēts 680 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi, kuri klīniskajos pētījumos lietoja 1,25 mg/kg 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā (skatīt 3. tabulu). Pacientu pakļaušanas enfortumaba vedotīna iedarbībai ilguma mediāna bija 4,7 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 34,8 mēnešiem).

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ir norādītas šajā apakšpunktā pēc biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija
Nav zināmi ¹	Neitropēnija, febrila neitropēnija, samazināts neitrofilo leikocītu skaits
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hiperglikēmija, samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Perifērā sensorā neiropātija, disgeizija
Bieži	Perifērā neiropātija, perifērā motorā neiropātija, perifērā sensomotorā neiropātija, parestēzija, hipoestēzija, gaitas traucējumi, muskuļu vājums
Retāk	Demielinizējoša polineuropātija, polineuropātija, neirotoksicitāte, motorā disfunkcija, dizestēzija, muskuļu atrofija, neiralģija, peroneālā nerva paralīze, jutīguma zudums, dedzinoša sajūta ādā, dedzināšanas sajūta

Acu bojājumi	
Ļoti bieži	Sausa acs
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja, vemšana, slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija, nieze, izsitumi, makulopapulozi izsitumi, sausa āda
Bieži	Zāļu izraisīti izsitumi, ādas lobīšanās, konjunktivīts, bullozs dermatīts, pūslīši, stomatīts, palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ekzēma, eritēma, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, vezikulāri izsitumi
Retāk	Ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts, daudzformu eritēma, ekfoliatīvi izsitumi, pemfigoīds, makulovezikulāri izsitumi, dermatīts, alerģisks dermatīts, kontaktdermatīts, izsūtums, ādas kairinājums, stāzes dermatīts, asiņaini pūslīši
Nav zināmi ¹	Toksiskā epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, epidermas nekroze, ar zālēm saistītais simetriskais ādas kroku izsūtums un fleksūru eksantēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums
Bieži	Ekstravazācija infūzijas vietā
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, ķermeņa masas samazināšanās

¹Pamatojas uz vispārējo pieredzi pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūngenitāte

Kopumā 590 pacientiem tika veikts enfortumaba vedotīna 1,25 mg/kg imūngenitātes tests; 15 pacientiem sākuma stāvoklī bija pozitīvas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibody – ADA*), un no pacientiem, kuriem rezultāts sākuma stāvoklī bija negatīvs (n = 575), kopumā 16 (2,8%) vēlāk bija pozitīvs rezultāts (13 pārejoši un 3 pastāvīgi). Tā kā pacientu ar antivielām pret Padcev skaits bija ierobežots, nevar izdarīt secinājumus par imūngenitātes iespējamo ietekmi uz efektivitāti, drošumu vai farmakokinētiku.

Ādas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ādas reakcijas radās 55% (375) no 680 pacientiem, kuri ārstēti ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna. Smagas (3. un 4. pakāpes) ādas reakcijas radās 13% (85) pacientu, un lielākā daļa šo reakciju bija makulopapulozi izsitumi, eritematozi izsitumi, izsitumi vai zāļu izraisīti izsitumi. Laika mediāna līdz smagu ādas reakciju sākumam bija 0,62 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 6,4 mēnešiem). Nopietnas ādas reakcijas radās 3,8% (26) pacientu.

EV-201 (n = 214) klīniskajā pētījumā 75% pacientu, kuriem radās ādas reakcijas, tās pilnīgi izzuda un 14% tās daļēji uzlabojās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Klīniskajos pētījumos hiperglikēmija (glikozes līmenis asinīs > 13,9 mmol/l) radās 14% (98) no 680 pacientiem, kuri ārstēti ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna. Nopietnas hiperglikēmijas notikumi radās 2,2% pacientu, 7% pacientu radās smaga (3. – 4. pakāpes) hiperglikēmija un 0,3% pacientu bija

letāls iznākums, vienā gadījumā — hiperglikēmija, otrā gadījumā — diabētiskā ketoacidoze. 3. – 4. pakāpes hiperglikēmijas sastopamība konsekvēnti palielinājās pacientiem ar augstāku ķermeņa masas indeksu un pacientiem ar augstāku sākotnējo hemoglobīna A1C (HbA1c) līmeni. Laika mediāna līdz hiperglikēmijas sākumam bija 0,6 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 20,3).

EV-201 (n = 214) klīniskajā pētījuma pēdējās novērtēšanas laikā 61% pacientu tā bija pilnīgi izzudusi, un 19% novēroja daļēju uzlabošanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perifērā neiropātija

Klīniskajos pētījumos perifērā neiropātija radās 52% (352) no 680 pacientiem, kuri ārstēti ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna. Četriem procentiem pacientu bija smaga (3. – 4. pakāpes) perifērā neiropātija, tai skaitā sensori un motori notikumi. Laika mediāna līdz ≥ 2 . pakāpes sākumam bija 4,6 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 15,8).

EV-201 (n = 214) klīniskajā pētījuma pēdējās novērtēšanas laikā 19% pacientu tā bija pilnīgi izzudusi, un 39% novēroja daļēju uzlabošanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Acu bojājumi

Klīniskajos pētījumos ārstēšanas ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna laikā 30% pacientu radās sausās acs sindroms. Sausās acs sindroma dēļ 1,3% pacientu pārtrauca ārstēšanu uz laiku un 0,1% pacientu pārtrauca ārstēšanu pilnīgi. Smags (3. pakāpe) sausās acs sindroms radās tikai 3 pacientiem (0,4%). Laika mediāna līdz sausās acs sindroma sākumam bija 1,7 mēneši (diapazons: no 0 līdz 19,1 mēnesim) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Antidots enfortumaba vedotīna pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, un atbilstoši jānozīmē atbalstoša terapija, ņemot vērā 3,6 dienu (ADC) un 2,6 dienu (MMAE) eliminācijas pusperiodu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATKĶ kods: L01FX13.

Darbības mehānisms

Enfortumaba vedotīns ir antivielas zāļu konjugāts (*antibody drug conjugate* – ADC), kura mērķis ir nektīns-4 — adhēzijas proteīns, kas izvietots uz urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža šūnu virsmas. Tas sastāv no pilnībā cilvēka IgG1 kapa antivielām, kas konjugētas ar mikrocaurulītes noārdošu vielu MMAE, izmantojot ar proteāzi noārdāmu maleimidokaproila valīna-citrulīna saistvielu. Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka enfortumaba vedotīna pretvēža iedarbību nodrošina ADC saistīšanās pie nektīnu-4 ekspresējošām šūnām, kam seko ADC-nektīna-4 kompleksa internalizācija un MMAE atbrīvošanās, ko nodrošina proteolītiskā noārdīšanās. MMAE atbrīvošanās sarauj mikrocaurulīšu tīklu šūnā, tādējādi ierosinot šūnas cikla apstāšanos un šūnas bojāeju apoptozes

veidā. MMAE, kas atbrīvojas no enfortumaba vedotīna mērķa šūnām, var difundēt tuvumā esošās šūnās ar zemu nektīna-4 ekspresiju, izraisot citotoksisku šūnu bojāeju.

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot ieteicamo 1,25 mg/kg devu, enfortumaba vedotīns klīniski nozīmīgi nepagarināja vidējo QTc intervālu, pamatojoties uz EKG datiem pētījuma pacientiem ar progresējošu urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis

EV-301

Padcev efektivitāte tika novērtēta atklātā, randomizētā, 3. fāzes, daudzcentru pētījumā EV-301, kurā tika iesaistīti 608 pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi, kuri iepriekš bija saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju un programmētās bojāejas receptora-1 (PD-1) vai programmētās bojāejas liganda-1 (PD-L1) inhibitoru. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*Overall Survival – OS*) un sekundārie mērķa kritēriji ietvēra dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*Progression Free Survival – PFS*) un objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (*Objective Response Rate – ORR*) [*PFS* un *ORR* novērtēja pētnieks, izmantojot RECIST v1.1.]. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā, vai arī vienu no tālāk minētajām ķīmijterapijām atbilstoši pētnieka lēmumam: docetakselu 75 mg/m² (38%), paklitakselu 175 mg/m² (36%) vai vinflunīnu 320 mg/m² (25%) 21 dienas cikla 1. dienā.

Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem bija aktīvas metastāzes CNS, esoša ≥ 2 . pakāpes sensorā vai motora neiropātija, anamnēzē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija (HIV 1 vai 2), aktīvs B vai C hepatīts, vai nekontrolēts diabēts, kas definēts kā HbA1c $\geq 8\%$ vai HbA1c $\geq 7\%$ ar saistītiem diabēta simptomiem.

Vecuma mediāna bija 68 gadi (diapazons: no 30 līdz 88 gadiem), 77% bija vīrieši, un vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (52%) vai aziāti (33%). Visiem pacientiem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*) kritērijiem bija 0 (40%) vai 1 (60%). Deviņdesmit pieciem procentiem (95%) pacientu bija metastātiska slimība un 5% bija lokāli progresējoša slimība. Astoņdesmit procentiem pacientu bija viscerālas metastāzes, tai skaitā 31% bija metastāzes aknās. Septiņdesmit sešiem procentiem pacientu bija urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža/pārejas šūnu vēža (*transitional cell carcinoma – TCC*) histoloģija, 14% bija jaukts urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis un aptuveni 10% bija citi histoloģiskie varianti. Kopumā 76 (13%) pacienti bija iepriekš saņēmuši ≥ 3 izvēles sistēmiskās terapijas. Piecdesmit divi procenti (314) pacientu bija iepriekš saņēmuši PD-1 inhibitoru, 47% (284) bija iepriekš saņēmuši PD-L1 inhibitoru, un papildu 1% (9) pacientu bija saņēmuši gan PD-1, gan PD-L1 inhibitorus. Tikai 18% (111) pacientu bija atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar PD-1 vai PD-L1 inhibitoru. Sešdesmit trīs procenti (383) pacientu bija iepriekš saņēmuši cisplatīnu saturošas shēmas, 26% (159) bija iepriekš saņēmuši karboplatīnu saturošas shēmas un 11% (65) bija saņēmuši gan cisplatīnu, gan karboplatīnu saturošas shēmas.

4. tabulā ir apkopoti EV-301 pētījuma efektivitātes rezultāti pēc novērošanas laika, kura mediāna ir 11,1 mēnesis (95% TI: no 10,6 līdz 11,6).

4. tabula. EV-301 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Padcev n = 301	Ķīmijterapija n = 307
------------------------	---------------------------	----------------------------------

Kopējā dzīvildze		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediāna mēnešos (95% TI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Vienpusēja <i>p</i> vērtība	0,00142*	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[†]		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediāna mēnešos (95% TI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Vienpusēja <i>p</i> vērtība	<0,00001 [‡]	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95% TI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Vienpusēja <i>p</i> vērtība	<0,001 [§]	
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (%)	4,9	2,7
Daļējas atbildes reakcijas rādītājs (%)	35,8	15,2
Pacientu ar atbildes reakciju atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (95% TI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

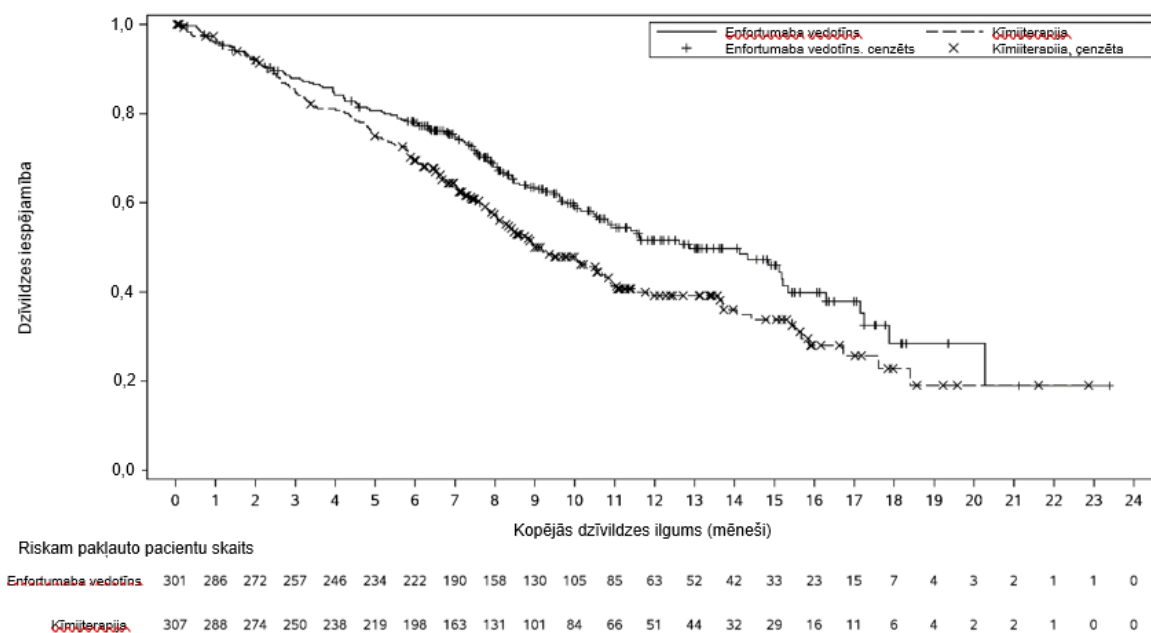
*iepriekš noteikta efektivitātes robeža = 0,00679, vienpusēja (koriģēta atbilstoši novērotajam 301 nāves gadījumam);

[†]novērtēja pētnieks, izmantojot RECIST v1.1;

[‡]iepriekš noteikta efektivitātes robeža = 0,02189, vienpusēja (koriģēta atbilstoši novērotajiem 432 PFS1 gadījumiem);

[§]iepriekš noteikta efektivitātes robeža = 0,025, vienpusēja (koriģēta atbilstoši 100% informācijas daļai).

1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus enfortumaba vedotīnam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Vidējais aprēķinātais ADC izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos pēc 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna lietošanas bija 12,8 l. *In vitro* MMAE saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija diapazonā no 68% līdz 82%. MMAE, visticamāk, neaizstās zāles ar augstu olbaltumvielu saistīšanās spēju, kā arī šīs zāles neaizstās MMAE. *In vitro* pētījumi liecina, ka MMAE ir P-glikoproteīna substrāts.

Biotransformācija

Neliela MMAE frakcija, kas atbrīvojas no enfortumaba vedotīna, tiek metabolizēta. *In vitro* dati liecina, ka MMAE metabolismu nodrošina galvenokārt oksidācija ar CYP3A4.

Eliminācija

ADC un nekonjugēta MMAE vidējais klīrenss pacientiem bija attiecīgi 0,11 l/h un 2,11 l/h. ADC eliminācijai bija raksturīga multieksponenciāla samazināšanās ar eliminācijas pusperiodu 3,6 dienas. MMAE elimināciju ierobežo tā atbrīvošanās ātrums no enfortumaba vedotīna. MMAE eliminācijai bija raksturīga multieksponenciāla samazināšanās ar eliminācijas pusperiodu 2,6 dienas.

Ekskrēcija

MMAE izdalās galvenokārt ar fēcēm, un mazāka daļa ar urīnu. Pēc cita MMAE saturoša ADC vienreizējas devas lietošanas aptuveni 24% no kopējā lietotā MMAE konstatēja fēcēs un urīnā

neizmainīta MMAE veidā 1 nedēļas laikā. Lielākā daļa MMAE tika izvadīts ar fēcēm (72%). Līdzīgs MMAE ekskrēcijas profils ir paredzams pēc enfortumaba vedotīna lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka vecums [diapazons: no 24 līdz 90 gadiem; 60% (450/748) > 65 gadi, 19% (143/748) > 75 gadi] klīniski nozīmīgi neietekmē enfortumaba vedotīna farmakokinētiku.

Rase un dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, rase [69% (519/748) baltās rases pārstāvji, 21% (158/748) aziāti, 1% (10/748) melnās rases pārstāvji un 8% (61/748) citi vai nezināmi] un dzimums [73% (544/748) vīrieši] klīniski nozīmīgi neietekmē enfortumaba vedotīna farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

ADC un nekonjugētā MMAE farmakokinētika tika novērtēta pēc enfortumaba vedotīna 1,25 mg/kg lietošanas pacientiem ar viegliem (CrCL > 60 – 90 ml/min; n = 272), vidēji smagiem (CrCL 30 – 60 ml/min; n = 315) un smagiem (CrCL 15 - < 30 ml/min; n = 25) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem netika novērotas nozīmīgas ADC vai nekonjugētā MMAE AUC iedarbības atšķirības salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Enfortumaba vedotīns nav vērtēts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (CrCL < 15 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot datus no klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi, nenovēroja nozīmīgas ADC iedarbības atšķirības, un pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no 1 līdz 1,5 × NAR un jebkāda vērtība AsAT vai kopējais bilirubīns ≤ NAR un AsAT > NAR, n = 65) novēroja nekonjugētā MMAE AUC palielināšanos par 37% salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Enfortumaba vedotīns ir pētīts tikai ierobežotam pacientu skaitam ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (n = 3) un nav vērtēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu (kopējais bilirubīns > 1,5 x NAR un jebkāda vērtība AsAT) vai aknu transplantācijas ietekme uz ADC vai nekonjugētā MMAE farmakokinētiku nav zināma.

Fizioloģiski pamatota farmakokinētikas modelēšanas prognoze

Ir sagaidāms, ka enfortumaba vedotīna vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (kombinēts P-gp un spēcīgs CYP3A inhibitors) paaugstinās nekonjugētā MMAE C_{max} un AUC iedarbību nelielā mērā, nemainot ADC iedarbību.

Ir sagaidāms, ka enfortumaba vedotīna vienlaicīga lietošana ar rifampīnu (kombinēts P-gp un spēcīgs CYP3A induktors) samazinās nekonjugētā MMAE C_{max} un AUC iedarbību ar vidēju ietekmi, nemainot ADC iedarbību. Rifampīna pilnā ietekme uz MMAE C_{max} PBPK modeli var būt nepietiekami novērtēta.

Ir sagaidāms, ka enfortumaba vedotīna vienlaicīga lietošana neietekmēs midazolāma (jutīgs CYP3A substrāts) iedarbību. *In vitro* pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecina, ka MMAE inhibē CYP3A4/5, bet ne citas CYP450 izoformas. MMAE neierosināja galveno CYP450 enzīmu indukciju cilvēka hepatocītos.

In vitro pētījumi

In vitro pētījumi liecina, ka MMAE ir izplūdes transportolbaltumvielas P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, nevis inhibitors. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka MMAE klīniski nozīmīgās koncentrācijās nav krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein – BCRP*), ar rezistenci pret vairākām zālēm saistītā proteīna 2 (*multidrug resistance-associated protein 2 – MRP2*), organisko anjonu transportolbaltumvielas polipeptīda 1B1 vai 1B3 (*organic anion transporting polypeptide – OATP1B1 vai OATP1B3*), organisko katjonu transportolbaltumvielas 2 (*organic cation transporter 2 – OCT2*) vai organisko anjonu transportolbaltumvielas 1 vai 3 (*organic anion transporter – OAT1 vai OAT3*) substrāts. MMAE nav žultsskābju sāļu eksporta sūkņa (*bile salt export pump – BSEP*), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 vai OATP1B3 inhibitors.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Genotoksicitātes pētījumi liecina, ka MMAE nepiemīt nosakāms genotoksicitātes potenciāls baktēriju reversās mutācijas testā (Eimsa tests) vai L5178Y TK+/- peles limfomas mutācijas testā. MMAE neizraisīja hromosomu aberācijas mikrokodolu testā žurkām, kas atbilst mikrocaurulīšu struktūru izjaucošo vielu farmakoloģiskai iedarbībai.

Atkārtotu devu pētījumos novēroja ādas bojājumus žurkām (4 un 13 nedēļas) un pērtiķiem (4 nedēļas). Ādas izmaiņas pilnībā izzuda 6 nedēļu atveseļošanās perioda beigās.

Klīniskajos pētījumos ziņotā hiperglikēmija netika novērota toksicitātes pētījumos ne ar žurkām, ne ar pērtiķiem, un nevienai sugai netika novērotas histopatoloģiskās atradnes aizkuņģa dziedzerī.

Novēroja fetālo toksicitāti (samazināts metiena lielums vai pilnīgs metiena zudums), un samazināts metiens bija agrīnās resorbcijas palielināšanās sekas. Izdzīvojušo augļu vidējā ķermeņa masa, lietojot 2 mg/kg devas līmeni, bija samazināta salīdzinājumā ar kontroles grupu.

Ar enfortumaba vedotīnu saistītās augļa skeleta variācijas tika uzskatītas par attīstības aizkavēšanos. Deva 2 mg/kg (aptuveni līdzīga iedarbībai, lietojot cilvēkam ieteicamo devu) izraisīja mātes toksicitāti, embriofetālo letalitāti un strukturālas malformācijas, kas ietvēra gastrošīzi, nepareizi rotētu pakalķāju, priekššēpas iztrūkumu, nepareizi novietotus iekšējos orgānus un cervikālā loka saplūšanu. Turklāt tika novērotas skeleta anomālijas (asimetriski, saplūduši, nepilnīgi osificēti un nepareizas formas krūšu kaula fragmenti, nepareizas formas cervikālais loks un vienpusēja krūškurvja centrālās daļas osifikācija), kā arī samazināta augļa ķermeņa masa.

Sēklinieku toksicitāte, kas tika novērota tikai žurkām, daļēji izzuda 24 nedēļu atveseļošanās perioda beigās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pagatavotais šķīdums flakonā

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc pagatavošanas šķīdums no flakona(-iem) nekavējoties jāpievieno infūzijas maisam. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par pagatavoto flakonu uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas ledusskapī no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Nesasaldēt.

Atšķaidīts šķīdums infūzijas maisā

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atšķaidīšanas infūzijas maisā atšķaidītais šķīdums pacientam jāievada nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par atšķaidītā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs un parasti tas nedrīkst pārsniegt 16 stundas ledusskapī no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ieskaitot infūzijas laiku. Nesasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Padcevis 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā

10 ml I klases stikla flakons ar pelēku brombutila gumijas aizbāzni, 20 mm alumīnija aizslēgu ar zaļu gredzenu un zaļu vāciņu. Katrā kastītē ir 1 flakons.

Padcevis 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā

10 ml I klases stikla flakons ar pelēku brombutila gumijas aizbāzni, 20 mm alumīnija aizslēgu ar sudraba krāsas gredzenu un dzeltenu vāciņu. Katrā kastītē ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par pagatavošanu un ievadīšanu

Pagatavošana vienas devas flakonā

1. Ievērojiet procedūras par atbilstošu rīkošanos ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanu.
2. Izmantojiet atbilstošu aseptisko metodi šķīduma devas atšķaidīšanai un pagatavošanai.
3. Aprēķiniet ieteicamo devu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu un stiprumu (20 mg vai 30 mg).
4. Pagatavojiet katru flakonu, kā norādīts turpmāk, un, ja iespējams, virziet sterilā ūdens injekcijām strūklu gar flakona sieniņām un nevis tieši uz liofilizētā pulvera.
 - a. 20 mg flakons: pievienojiet 2,3 ml sterilā ūdens injekcijām, tādējādi iegūstot 10 mg/ml enfortumaba vedotīna;
 - b. 30 mg flakons: pievienojiet 3,3 ml sterilā ūdens injekcijām, tādējādi iegūstot 10 mg/ml enfortumaba vedotīna.
5. Lēnām virpiniet katru flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Ļaujiet pagatavotajam(-iem) flakonom(-iem) vismaz 1 minūti nostāvēties, līdz pazūd burbuļi. Nekratiet flakonu.
6. Vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un tā krāsa nav mainījusies. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz iedzeltenam un bez redzamām daļiņām. Izmetiet visus flakonus ar redzamām daļiņām vai izmainītu krāsu.

Atšķaidīšana infūzijas maisā

7. Ievelciet pagatavotā šķīduma aprēķināto devu no flakona(-iem) un ievadiet infūzijas maisā.
8. Atšķaidiet enfortumaba vedotīnu ar 50 mg/ml dekstrozes (5%) šķīdumu, 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu vai Ringera laktāta šķīdumu injekcijām. Infūzijas maisa lielumam ir jābūt pietiekamam, lai varētu pievienot šķīdinātāju un iegūt galīgo koncentrāciju diapazonā no 0,3 mg/ml līdz 4 mg/ml enfortumaba vedotīna.

Atšķaidītais enfortumaba vedotīna šķīdums ir saderīgs ar intravenozajiem infūzijas maisiem, kas izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH), etilvinilacetāta, poliolefīna, piemēram, polipropilēna (PP), vai *i.v.* pudelēm, kas izgatavotas no polietilēna (PE), polietilēna tereftalāta glikola modificēta, un infūzijas komplektiem, kas izgatavoti no PVH ar jebkuru plastifikatoru (di(2-etilheksil) ftalātu (DEHF) vai tris(2-etilheksil) trimelītātu (TOTM)), PE, un ar filtra membrānām (poru izmērs: 0,2 - 1,2 μm), kas izgatavotas no poliētersulfona, polivinilidēna difluorīda vai jauktiem celulozes esteriem.

9. Sajauciet atšķaidīto šķīdumu ar vieglām rotējošām kustībām. Nekratiet maisu.
10. Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet, vai infūzijas maisā nav daļiņu vai nav mainījusies krāsa. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz iedzeltenam un bez redzamām daļiņām. Nelietojiet infūzijas maisu, ja tajā ir redzamas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.
11. Izmetiet jebkuras neizlietotās zāles, kas palikušas vienreizējās devas flakonos.

Ievadīšana

12. Ievadiet infūziju 30 minūšu laikā, izmantojot intravenozo sistēmu. Neievadiet ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā.

Lietojot pagatavotu šķīdumu kopā ar slēgtas sistēmas pārneses ierīcēm, kas izgatavotas no akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS), akrila, aktivētas ogles, etilēna propilēna diēna monomēra, metakrilāta ABS, polikarbonāta, poliizoprēna, polioksimetilēna, PP, silikona, nerūsējošā tērauda, termoplastiska elastomēra, nesaderība nav konstatēta.

13. Neievadiet vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūzijas sistēmu.
14. Ievadīšanas laikā ieteicams izmantot sistēmā integrētus filtrus vai šļirces filtrus (poru diametrs: 0,2 - 1,2 μm, ieteicamie materiāli: poliētersulfons, polivinilidēna difluorīds, jaukti celulozes esteri).

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

– **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

– **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Padcev lietošanas Reģistrācijas apliecības īpašniekam katrā dalībvalstī jāsaskaņo ar nacionālo kompetento iestādi izglītojošo materiālu saturs un formāts, tai skaitā saziņas līdzekļi, izplatīšanas veidi un visi citi programmas aspekti.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek pārdots Padcev, visi veselības aprūpes speciālisti, kuriem paredzēts izrakstīt Padcev, tiek nodrošināti ar šādiem materiāliem.

Pacienta informācijas komplekts:

- Lietošanas instrukcija pacientam.
- Pacienta kartīte.
 - Pacienta kartīte:
 - informācija pacientiem par to, ka ārstēšana ar Padcev var izraisīt ādas reakcijas, tai skaitā smagas ādas reakcijas, kā SJS, TEN vai citus smagus izsitumus;
 - ādas reakciju simptomu apraksts un kad nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, jo tās var būt smagas ādas reakcijas pazīmes;
 - brīdinājuma informācija veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu jebkurā laikā, ieskaitot neatliekamās palīdzības stāvokļus, par to, ka pacients lieto Padcev;
 - ārstējošā ārsta, kurš parakstīja Padcev, kontaktinformācija;
 - nepieciešamība nēsāt visu laiku līdz un uzrādīt jebkuram veselības aprūpes speciālistam.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina Pacienta kartīte katram zāļu iepakojumam, kuras teksts ir iekļauts III pielikumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PADCEV 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
enfortumabum vedotinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 20 mg enfortumaba vedotīna.
Pēc pagatavošanas katrs ml satur 10 mg enfortumaba vedotīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur histidīnu, histidīna hidrohlorīda monohidrātu, trehalozes dihidrātu un polisorbātu 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1615/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PADCEV 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
enfortumabum vedotinum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PADCEV 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
enfortumabum vedotinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 30 mg enfortumaba vedotīna.
Pēc pagatavošanas katrs ml satur 10 mg enfortumaba vedotīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur histidīnu, histidīna hidrohlorīda monohidrātu, trehalozes dihidrātu un polisorbātu 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1615/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PADCEV 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
enfortumabum vedotinum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/ml

6. CITA

PACIENTA KARTĪTE

PADCEV

(*enfortumabum vedotinum*)

- **Visu laiku** nēsājiet šo kartīti sev līdzi, īpaši tad, ja dodaties ceļojumā vai apmeklējat citu ārstu.
- Lūdzu, vienmēr uzrādiet šo kartīti jebkuram ārstam, farmaceitam vai medmāsai jebkādas medicīniskās ārstēšanas gadījumā vai tad, ja apmeklējat slimnīcu vai klīniku.
- Lūdzu, **nekavējoties** sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, it īpaši tās, kas minētas šajā kartītē.

SVARĪGA DROŠUMA INFORMĀCIJA PACIENTIEM

Padcev var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā smagas ādas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un citus smagus izsitumus, piemēram, ar zālēm saistītu, simetrisku ādas kroku izsūtumu un fleksūru eksantēmu).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem:

- izsitumi vai nieze, kas turpina pasliktināties vai atkārtojas pēc ārstēšanas,
- pūslīšu veidošanās uz ādas vai ādas lobīšanās,
- sāpīgi jēlumi vai čūlas mutē vai degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū,
- drudzis vai gripai līdzīgi simptomi,
- vai pietūkuši limfmezgli.

Tās var būt smagas ādas reakcijas pazīmes, kas var parādīties šo zāļu lietošanas laikā, īpaši dažu pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Ja tā notiks, ārsts Jūs uzraudzīs un, iespējams, nozīmēs Jums zāles šī ādas stāvokļa ārstēšanai. Ārsts var arī apturēt vai pilnīgi pārtraukt terapiju, ja Jūsu ādas reakcija pasliktinās. Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par ārstēšanu, lūdzu, sazinieties ar ārstu.

SVARĪGA INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

- Šis pacients tiek ārstēts ar Padcev (enfortumaba vedofīnu), kas var izraisīt smagas ādas reakcijas, tai skaitā SJS un TEN (pārsvārā ārstēšanas pirmā cikla laikā).
- Simptomi ietver izsitumus vai niezi, kas turpina pasliktināties vai atkārtojas pēc ārstēšanas, pūslīšu veidošanos uz ādas vai ādas lobīšanos, sāpīgus jēlumus vai čūlas mutē vai degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū, drudzi vai gripai līdzīgus simptomus, vai pietūkušus limfmezglus.
- Drudzis vai gripai līdzīgi simptomi var būt pirmās ādas reakcijas pazīmes. Pacienti jāmonitorē, sākot no pirmā cikla un visā ārstēšanas laikā, vai nerodas ādas reakcijas. Ja rodas vieglas vai vidēji smagas ādas reakcijas, var apsvērt ārstēšanas uzsākšanu ar lokāliem kortikosteroīdiem/antihistamīniem.
- Ja ir aizdomas par SJS vai TEN vai ja veidojas bullozi bojājumi, ārstēšana **nekavējoties** jāpārtrauc un pacients jānosūta pie speciālista; histoloģisks apstiprinājums ir kritiski svarīgs agrīnai noteikšanai, jo diagnoze un iejaukšanās var uzlabot prognozi.
- Ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc, ja parādās SJS vai TEN, 4. pakāpes vai recidivējošas 3. pakāpes ādas reakcijas.
- Ja novēro 2. pakāpes ādas reakcijas ar drudzi, 2. pakāpes ādas reakcijas, kas pastiprinās, vai 3. pakāpes ādas reakcijas, ārstēšana jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei un tad jāatsāk, lietojot to pašu devas līmeni, vai arī jāapsver devas samazināšana par vienu devas līmeni; jāapsver pacienta nosūtīšana pie speciālista.

Lai saņemtu papildu informāciju, lūdzu, sazinieties ar pacienta hematologu/onkologu un iepazīstieties ar enfortumaba vedofīna zāļu informāciju, kas pieejama vietnē <https://www.ema.europa.eu/>.

Mans vārds, uzvārds: _____

Mans kontakttālruņa numurs: _____
Kontaktpersona ārkārtas gadījumā: _____
Kontaktpersonas ārkārtas gadījumā tālruņa numurs: _____
Hematologa/onkologa/onkoloģijas medmāsas vārds, uzvārds: _____
Kontakttālruņa numurs: _____
Kontakttālrunis ārpus darba laika: _____
Manas slimnīcas nosaukums: _____
Manas slimnīcas kontakttālruņa numurs: _____
PADCEV lietošanas uzsākšanas datums: _____

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Padcev 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai **Padcev 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai** *enfortumabum vedotinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Padcev un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Padcev lietošanas
3. Kā lietot Padcev
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Padcev
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Padcev un kādam nolūkam to lieto

Padcev satur aktīvo vielu enfortumaba vedotīnu, ko veido monoklonālā antivielu, kas saistīta ar vielu, kas paredzēta vēža šūnu iznīcināšanai. Monoklonālā antivielu atpazīst noteiktas vēža šūnas un piegādā vielu vēža šūnām.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem, lai ārstētu vēža veidu, ko sauc par urīnpūšļa vēzi (urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis). Padcev lieto tad, kad vēzis ir izplatījies vai to nevar izoperēt ķirurģiski.

Padcev lieto cilvēkiem, kuri ir saņēmuši imūnterapiju un arī plātīnu saturošu ķīmijterapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Padcev lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Padcev šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret enfortumaba vedotīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums ir kāds no šādiem ādas reakcijas simptomiem:
 - izsitumi vai nieze, kas turpina pasliktināties vai atkārtojas pēc terapijas;
 - pūslīšu veidošanās uz ādas vai ādas lobīšanās;
 - sāpīgi jēlumi vai čūlas mutē vai degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū;
 - drudzis vai gripai līdzīgi simptomi;
 - vai pietūkuši limfmezgli.
- Tās var būt smagas ādas reakcijas pazīmes, kas var rasties, kamēr lietojat šīs zāles, it īpaši dažu pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Ja tā notiks, ārsts uzraudzīs Jūs un var nozīmēt Jums zāles ādas problēmu ārstēšanai. Ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi mazinās. Ja ādas reakcija pasliktinās, ārsts var pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Jūs atradīsiet šo informāciju arī Pacienta

kartītē, kas atrodas iepakojumā. Ir svarīgi, lai Jūs nēsātu šo Pacienta kartīti sev līdzī un uzrādītu visiem veselības aprūpes speciālistiem, kurus apmeklējat;

- Jums ir kāds no paaugstināta cukura līmeņa asinīs simptomiem, tai skaitā bieža urinēšana, palielinātas slāpes, neskaidra redze, apjukums, miegainība, ēstgribas zudums, elpa smaržo pēc augļiem, slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā. Ārstēšanas laikā Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs;
- Jums ir kāds no nervu darbības traucējumu (neiropātijas) simptomiem, piemēram, nejutīgums, tirpšana vai tirpšanas sajūta plaukstās vai pēdās, vai muskuļu vājums. Ja rodas kāds no šiem simptomiem, ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi mazinās, vai var samazināt devu. Ja simptomi pasliktinās, ārsts var pilnīgi pārtraukt ārstēšanu;
- ārstēšanas laikā Jums rodas acu bojājumi, piemēram, sausās acs sindroms. Lietojot Padcev, var rasties sausās acs sindroms.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Padcev

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazolu), jo šīs zāles var paaugstināt Padcev koncentrāciju asinīs. Ja parasti lietojat šīs zāles, ārstēšanas laikā ārsts var nomainīt tās un nozīmēt citas zāles.

Grūtniecība un barošana ar krūti, un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece. Padcev var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā un uzsākat lietot šīs zāles, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 12 mēnešus pēc Padcev lietošanas pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās krūts pienā un var kaitēt bērnam. Ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc Padcev lietošanas pārtraukšanas nebarojiet bērnu ar krūti.

Vīriešiem, kurus ārstē ar šīm zālēm, pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams sasaldēt un uzglabāt spermas paraugus. Vīriešiem ieteicams neplānot bērnus ārstēšanas ar šīm zālēm laikā un līdz 9 mēnešiem pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja ārstēšanas laikā nejutaties labi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Padcev

Padcev Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā ārsta, kuram ir pieredze šīs terapijas lietošanā, uzraudzībā.

Cik daudz Padcev Jums ievadīs

Šo zāļu ieteicamā deva ir 1,25 mg/kg katru 28 dienu 1., 8. un 15. dienā. Ārsts izlems, cik daudz terapijas ciklu Jums ir nepieciešams.

Kā Jums ievadīs Padcev

Padcev Jums ievadīs intravenozas infūzijas veidā vēnā 30 minūšu laikā. Pirms ievadīšanas Padcev pievienos infūzijas maisam, kurā būs glikozes, nātrijs hlorīda vai Ringera laktāta šķīdums.

Ja izlaižat Padcev devu

Ļoti svarīgi ir ierasties uz visiem apmeklējumiem, lai saņemtu Padcev. Ja Jūs izlaižat kādu no apmeklējumiem, vaicājiet ārstam, kad ieplānot nākamo devu.

Ja pārtraucat lietot Padcev

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Padcev, ja vien neesat to pārrunājis ar ārstu. Pārtraucot ārstēšanu, zāļu iedarbība var beigties.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas iespējamās blakusparādības var būt nopietnas:

- **ādas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze un citi smagi izsitumi, piemēram, ar zālēm saistītais, simetriskais ādas kroku izsūtums un fleksūru eksantēma).** Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šo smago ādas reakciju pazīmēm: izsitumi vai nieze, kas turpina pasliktināties vai atkārtojas pēc ārstēšanas, pūslīšu veidošanās uz ādas vai ādas lobīšanās, sāpīgi jēlumi vai čūlas mutē vai degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū, drudzis vai gripai līdzīgi simptomi, vai pietūkuši limfmezgli (biežums nav zināms);
- **paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija).** Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no šiem paaugstināta cukura līmeņa asinīs simptomiem, tai skaitā: bieža urinēšana, palielinātas slāpes, neskaidra redze, apjukums, miegainība, ēstgribas zudums, elpa smaržo pēc augļiem, slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- **nervu sistēmas traucējumi (perifērā neiropātija, piemēram, motorā neiropātija, sensomotorā neiropātija, parestēzija, hipostēzija un muskuļu vājums).** Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir nejutīgums, tirpšana vai tirpšanas sajūta plaukstās vai pēdās, vai muskuļu vājums (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- **Padcev noplūde no vēnas apkārtējos audos ap infūzijas vietu (ekstravazācija).** Nekavējoties pastāstiet ārstam vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt jebkādu apsārtumu, pietūkumu, niezi vai diskomfortu infūzijas vietā. Ja Padcev noplūst no injekcijas vietas vai vēnas apkārtesošajā ādā vai audos, tas var izraisīt reakciju infūzijas vietā. Šādas reakcijas var parādīties tūlīt pēc infūzijas, bet dažreiz pāris dienas pēc infūzijas (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- slikta dūša, caureja un vemšana;
- nogurums;
- samazināta ēstgriba;
- garšas sajūtas izmaiņas;

- sausās acs sindroms;
- matu izkrišana;
- ķermeņa masas zudums;
- sausa vai niezoša āda;
- izsitumi;
- plakani vai sarkani piepacelti izsitumi uz ādas;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aspartātaminotransferāze [AsAT] vai alanīnaminotransferāze [AlAT]).

Bieži (var skart vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- neparasta gaita (gaitas traucējumi);
- acs apsārtums;
- nātrene uz ādas;
- ādas apsārtums;
- iekaisuši, niezoši, ieplaisājuši un raupji plankumi uz ādas;
- plaukstu vai pēdas apakšu apsārtums un tirpšana;
- ādas lobīšanās;
- čūla mutē;
- izsitumi ar šādiem pavadsimptomiem: nieze, apsārtums, sarkani piepacelti izsitumi vai sarkani plankumi uz ādas, ar šķidrumu pildīti pūslīši, lieli pūšļi, ādas bojājumi.

Retāk (var skart vairāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- ādas kairinājums;
- dedzinoša sajūta ādā;
- nervu darbības traucējumi, kas izraisa neparastas sajūtas vai kustību traucējumus;
- muskuļu izmēra samazināšanās;
- asiņaini pūslīši;
- alerģiska ādas reakcija;
- izsitumi ar šādiem pavadsimptomiem: bulļa acij līdzīgi plankumi, ādas lobīšanās, plakani, ar šķidrumu pildīti pūslīši;
- ādas lobīšanās pa visu ķermeni;
- ādas kroku, tai skaitā cirkšņu, iekaisums;
- pūslīši vai pūslīšiem līdzīgi ādas bojājumi;
- iekaisums vai nieze, kas skar tikai kājas un pēdas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Padcev

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Neuzglabāt neizlietoto infūzijas šķīdumu, lai lietotu atkārtoti. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Padcevs satur

- Aktīvā viela ir enfortumaba vedotīns.
- Viens flakons ar 20 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 20 mg enfortumaba vedotīna.
- Viens flakons ar 30 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 30 mg enfortumaba vedotīna.
- Pēc pagatavošanas katrs ml šķīduma satur 10 mg enfortumaba vedotīna.

Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrochlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts un polisorbāts 20.

Padcevs ārējais izskats un iepakojums

Padcevs pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Padcevs piegādā kastītē, kas satur 1 stikla flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi par pagatavošanu un ievadīšanu

Pagatavošana vienas devas flakonā

1. Ievērojiet procedūras par atbilstošu pretvēža zāļu lietošanu un iznīcināšanu.
2. Izmantojiet atbilstošu aseptisko metodi, šķīduma devas atšķaidīšanai un pagatavošanai.
3. Aprēķiniet ieteikto devu, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu un stiprumu (20 mg vai 30 mg).
4. Pagatavojiet katru flakonu, kā norādīts turpmāk, un, ja iespējams, virziet sterilā ūdens injekcijām strūklu gar flakona sienām un nevis tieši uz liofilizētā pulvera.
 - a. 20 mg flakons: pievienojiet 2,3 ml sterilā ūdens injekcijām, tādējādi iegūstot 10 mg/ml enfortumaba vedotīna;
 - b. 30 mg flakons: pievienojiet 3,3 ml sterilā ūdens injekcijām, tādējādi iegūstot 10 mg/ml enfortumaba vedotīna.
5. Lēnām virpiniet katru flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Ļaujiet pagatavotajam(-iem) flakonam(-iem) vismaz 1 minūti nostāvēties, līdz pazūd burbuļi. Nekratiet flakonu.
6. Vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un tā krāsa nav mainījusies. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz iedzeltenam un bez redzamām daļiņām. Izmetiet visus flakonus ar redzamām daļiņām vai izmainītu krāsu.

Atšķaidīšana infūzijas maisā

7. Ievelciet pagatavotā šķīduma aprēķināto devu no flakona(-iem) un ievadiet infūzijas maisā.
8. Atšķaidiet enfortumaba vedotīnu ar 50 mg/ml dekstrozes (5%) šķīdumu, 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu vai Ringera laktāta šķīdumu injekcijām. Infūzijas maisa lielumam ir jābūt pietiekamam, lai varētu pievienot šķīdinātāju un iegūt galīgo koncentrāciju diapazonā no 0,3 mg/ml līdz 4 mg/ml enfortumaba vedotīna.

Atšķaidītais enfortumaba vedotīna šķīdums ir saderīgs ar intravenozajiem infūzijas maisiem, kas izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH), etilvinilacetāta, poliolefīna, piemēram, polipropilēna (PP), vai *i.v.* pudelēm, kas izgatavotas no polietilēna (PE), polietilēna tereftalāta glikola modificēta, un infūzijas komplektiem, kas izgatavoti no PVH ar jebkuru plastifikatoru (di(2-etilheksil) ftalātu (DEHF) vai tris(2-etilheksil) trimelīnātu (TOTM)), PE, un ar filtra membrānām (poru izmērs: 0,2 - 1,2 μm), kas izgatavotas no poliētersulfona, polivinilidēna difluorīda vai jauktiem celulozes esteriem.

9. Sajauciet atšķaidīto šķīdumu ar vieglām rotējošām kustībām. Nekratiet maisu.
10. Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet, vai infūzijas maisā nav daļiņu vai nav mainījusies krāsa. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz iedzeltenam un bez redzamām daļiņām. Nelietojiet infūzijas maisu, ja tajā ir redzamas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.
11. Izmetiet jebkuras neizlietotās zāles, kas palikusi vienreizējās devas flakonos.

Ievadīšana

12. Ievadiet infūziju 30 minūšu laikā, izmantojot intravenozo līniju. Neievadiet ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā.

Lietojot pagatavotu šķīdumu kopā ar slēgtas sistēmas pārneses ierīcēm, kas izgatavotas no akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS), akrila, aktivētas ogles, etilēna propilēna diēna monomēra,

metakrilāta ABS, polikarbonāta, poliizoprēna, polioksimetilēna, PP, silikona, nerūsējošā tērauda, termoplastiska elastomēra, nesaderība nav konstatēta.

13. Neievadiet vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūzijas līniju.
14. Ievadīšanas laikā ieteicams izmantot līnijā integrētus filtrus vai šļirces filtrus (poru diametrs: 0,2 - 1,2 μm , ieteicamie materiāli: poliētersulfons, polivinilidēna difluorīds, jaukti celulozes esteri).

Iznīcināšana

Padcevs paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.