

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Padcev 20 mg, prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
Padcev 30 mg, prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Padcev 20 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg enfortumab vedotina.

Padcev 30 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg enfortumab vedotina.

En ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

Enfortumab vedotin je sestavljen iz popolnoma človeškega protitelesa razreda IgG1 kapa, ki je prek maleimidokapriol-valin-citrulin veznika, ki se cepi s proteazami, konjugiran s sredstvom monometil avristatin E (MMAE), ki moti delovanje mikrotubulov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do belkast liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Padcev kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, ki so predhodno prejeli kemoterapijo s platino in zaviralca receptorja 1 programirane celične smrti ali ligand 1 programirane celične smrti (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Padcev mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo terapij proti raku. Pred začetkom zdravljenja zagotovite dober venski dostop (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek enfortumab vedotina je 1,25 mg/kg (do največ 125 mg za bolnike, težke 100 kg ali več), ki se daje kot 30-minutna intravenska infuzija na 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Preglednica 1. Razpored priporočenega zmanjšanja odmerkov pri neželenih učinkih

	Raven odmerka
Začetni odmerek	od 1,25 mg/kg do 125 mg
Prvo zmanjšanje odmerka	od 1,0 mg/kg do 100 mg
Drugo zmanjšanje odmerka	od 0,75 mg/kg do 75 mg
Tretje zmanjšanje odmerka	od 0,5 mg/kg do 50 mg

Spremembe odmerka

Preglednica 2. Prekinitev, zmanjšanje ali prenehanje dajanja odmerka pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija

Neželeni učinek	Resnost*	Sprememba odmerka*
Kožne reakcije	Domnevni Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) ali bulozne lezije	Nemudoma prekinite dajanje in napotite v specialistično oskrbo.
	Potrjeni Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza; 4. stopnja ali ponavljajoča se 3. stopnja	Trajno prenehajte z dajanjem.
	Poslabšanje 2. stopnje 2. stopnja z zvišano telesno temperaturo 3. stopnja	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite dajanje do dosežene 1. stopnje ali nižje.• Razmislite o napotitvi v specialistično oskrbo.• Nadaljujte z enako ravno odmerka ali razmislite o zmanjšanju odmerka za eno raven (glejte preglednico 1).
Hiperglikemija	Glukoza v krvi > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite dajanje, dokler povišana raven glukoze v krvi ne doseže vrednosti ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl).• Nadaljujte zdravljenje z enako ravno odmerka.
Periferna nevropatija	2. stopnja	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite dajanje do dosežene 1. stopnje ali nižje.

		<ul style="list-style-type: none"> • Pri prvi pojavitvi nadaljujte zdravljenje z enako ravno odmerka. • Pri ponovitvi prekinite dajanje do dosežene 1. stopnje ali nižje, nato nadaljujte zdravljenje z odmerkom, manjšim za eno raven (glejte preglednico 1).
	3. stopnja ali višja	Trajno prenehajte z dajanjem.

*Toksičnost je bila ocenjena v skladu z različico 5.0 skupnih kriterijev za terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0) National Cancer Institute, pri čemer je 1. stopnja blaga, 2. stopnja je zmerna, 3. stopnja je huda, 4. stopnja pa je življenjsko nevarna.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina (angl. creatinine clearance – CrCL) > 60–90 ml/min), zmerno (CrCL 30–60 ml/min) ali hudo (CrCL 15–<30 ml/min) okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju (CrCL < 15 ml/min) enfortumab vedotin ni bil ovrednoten (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter [skupna vrednost bilirubina 1–1,5 x zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal, ULN) in katera koli vrednost AST ali skupna vrednost bilirubina ≤ ULN in AST > ULN] prilagajanje odmerka ni potrebno. Enfortumab vedotin je bil ovrednoten le pri omejenem številu bolnikov z zmerno okvaro jeter in ni bil ovrednoten pri bolnikih z resno okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Enfortumab vedotin ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo lokalno napredovalega ali metastatskega raka urotelija.

Način uporabe

Zdravilo Padcev je primerno za intravensko uporabo. Priporočeni odmerek se mora dati s 30-minutno intravensko infuzijo. Enfortumab vedotin se ne sme dati kot intravenska injekcija s potiskom ali v bolusu.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Kožne reakcije

Kožne reakcije so z enfortumab vedotinom povezane zato, ker se enfortumab vedotin veže na nektin-4, ki je izražen v koži. Zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi so lahko prvi znak hude kožne reakcije; če se to zgodi, je bolnika treba opazovati.

Poročali so o blagih do zmernih kožnih reakcijah, večinoma o makulopapularnem izpuščaju (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z enfortumab vedotinom, je prišlo tudi do hudih neželenih učinkov na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ali toksično epidermalno nekrolizo, s smrtnim izidom, večinoma v prvem ciklu zdravljenja. V kliničnih preskušanjih je mediani čas do nastopa resnih kožnih reakcij znašal 0,6 meseca (razpon: od 0,1 do 6,4).

Bolnike je treba v prvem ciklu in med celotnim zdravljenjem spremljati, če bi prišlo do kožnih reakcij. Pri blagih do zmernih kožnih reakcijah se lahko razmisli o ustreznem zdravljenju, kot so topikalni kortikosteroidi in antihistaminiki. Pri domnevnem Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi oziroma v primeru pojava buloznih lezij nemudoma prekinite zdravljenje in napotite bolnika v specialistično oskrbo. Histološka potrditev (v poštev pride tudi več biopsij) je ključna za zgodnjo prepoznavo, saj lahko diagnoza in ukrepanje izboljšata prognozo. Pri potrjenem Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi, kožnih reakcijah 4. stopnje ali ponavljajočih se hudih kožnih reakcijah trajno prenehajte z dajanjem zdravila Padcev. Pri poslabšanju kožnih reakcijah 2. stopnje, kožnih reakcijah 2. stopnje z zvišano telesno temperaturo ali kožnih reakcijah 3. stopnje je treba zdravljenje prekiniti, dokler se ne doseže 1. stopnje ali nižje, in razmisliti o napotitvi v specialistično oskrbo. Zdravljenje je treba nadaljevati z enakim odmerkom ali pa premisliti o zmanjšanju odmerka za eno raven (glejte poglavje 4.2).

Hiperglikemija

Pri bolnikih s predhodno obstoječim diabetesom mellitusom ali brez njega, ki so bili zdravljeni z enfortumab vedotinom, je prišlo do hiperglikemije in diabetične ketoacidoze (DKA), vključno s smrtnima primeroma (glejte poglavje 4.8). Hiperglikemija se je pogosteje pojavila pri bolnikih s predhodno obstoječo hiperglikemijo ali visokim indeksom telesne mase ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Iz kliničnih študij so bili izključeni bolniki z izhodiščno vrednostjo $\text{HbA1c} \geq 8 \%$. Raven glukoze v krvi je treba spremljati pred odmerjanjem ali periodično med zdravljenjem, kot je klinično indicirano pri bolnikih, pri katerih je prisotno ali možno tveganje za diabetes mellitus ali hiperglikemijo. Če je raven glukoze v krvi povišana na več kot $13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), je treba dajanje zdravila Padcev prekiniti, dokler raven glukoze v krvi ni $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$), in bolnika ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.2).

Periferna nevropatija

V povezavi z enfortumab vedotinom se je pojavila periferna nevropatija, večinoma periferna senzorična nevropatija, vključno z reakcijami 3. stopnje ali višje (glejte poglavje 4.8). Iz kliničnih študij so bili izključeni bolniki s predhodno obstoječo periferno nevropatijo 2. ali višje stopnje. Bolnike je treba spremljati, če bi se pri njih pojavili simptomi nove periferne nevropatije ali njenega poslabšanja, saj se lahko pri teh bolnikih zahteva zakasnitev, zmanjšanje odmerka ali prenehanje dajanja enfortumab vedotina (glejte preglednico 1). Dajanje zdravila Padcev je treba trajno prenehati pri periferni nevropatiji 3. stopnje ali višje (glejte poglavje 4.2).

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z enfortumab vedotinom, so se pojavile očesne bolezni, večinoma suhe oči (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati, če bi se pri njih pojavile očesne bolezni. Za

profilakso suhih oči razmislite o uporabi umetnih solz in bolnika napotite na oftalmološki pregled, če se očesni simptomi ne odpravijo ali se poslabšajo.

Ekstravazacija na mestu infuzije

Po dajanju enfortumab vedotina so opazili poškodbe kože in mehkega tkiva, ko je prišlo do ekstravazacije (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom dajanja zdravila Padcev zagotovite dober venski pristop in med dajanjem spremljajte mesto infuzije, če bi prišlo do ekstravazacije. Če pride do ekstravazacije, zaustavite infuzijo in spremljajte bolnika, če bi prišlo do neželenih učinkov.

Embrio-fetalna toksičnost in kontracepcija

Nosečnice je treba obvestiti o morebitnem tveganju za plod (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Ženskam v reproduktivni dobi je treba svetovati, naj v 7 dneh pred začetkom zdravljenja z enfortumab vedotinom opravijo test nosečnosti ter naj med zdravljenjem in še vsaj 12 mesecev po končanem zdravljenju uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim, zdravljenim z enfortumab vedotinom, se odsvetuje, da med zdravljenjem in do 9 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Padcev spočnejo otroka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije enfortumab vedotina glede interakcije zdravil se niso izvedle. Sočasno odmerjanje enfortumab vedotina in zdravil (substratov), ki se presnavljajo z encimom CYP3A4, ne povzroči klinično pomembnega tveganja za sprožanje farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 5.2).

Učinki drugih zdravil na enfortumab vedotin

Zaviralci, substrati ali induktorji encima CYP3A4

Na podlagi na fiziologiji temelječega farmakokinetičnega modeliranja (PBPK) pri sočasni uporabi enfortumab vedotina s ketokonazolom (kombinirani zaviralec P-glikoproteina in močni zaviralec encima CYP3A) se za nekonjugirani MMAE predvideva majhno povečanje vrednosti C_{max} in AUC, pri čemer izpostavljenost konjugatu protitelesa in zdravila ostane nespremenjena. Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encima CYP3A4 se svetuje previdnost.

Bolnike, ki sočasno prejemajo močne zaviralce encima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) je treba pozorneje spremljati glede znakov toksičnosti.

Za nekonjugirani MMAE se ne predvideva, da bo spremenil AUC sočasno odmerjanih zdravil, ki so substrati CYP3A4 (npr. midazolam).

Močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) lahko zmerno zmanjšajo izpostavljenost nekonjugiranega MMAE (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Za ženske v reproduktivni dobi se priporoča, da v 7 dneh pred začetkom zdravljenja opravijo test nosečnosti. Ženskam v reproduktivni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 12 mesecev po končanem zdravljenju uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim, zdravljenim z

enfortumab vedotinom, se odsvetuje, da med zdravljenjem in do 9 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Padcev spočnejo otroka.

Nosečnost

Glede na izsledke študij na živalih lahko zdravilo Padcev škoduje plodu, če se daje nosečnicam. Embrio-fetalne razvojne študije na podganjih samicah so pokazale, da je intravensko dajanje enfortumab vedotina povzročilo zmanjšano število plodov, sposobnih za preživetje, zmanjšane velikosti legla in povečano število zgodnjih resorpcij (glejte poglavje 5.3). Zdravila Padcev ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se enfortumab vedotin izloča v materino mleko. Tveganja za dojene otroke ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Padcev in v obdobju še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Pri podganah je po ponavljajočem se odmerjanju enfortumab vedotina prišlo do toksičnega učinka na testise; ta učinek lahko povzroči spremembe plodnosti pri moških. Za MMAE je bilo ugotovljeno, da ima aneogene lastnosti (glejte poglavje 5.3). Zato se moškim, zdravljenim s tem zdravilom, svetuje, da pred zdravljenjem zamrznejo vzorce sperme in jih shranijo. Ni podatkov o učinku zdravila Padcev na plodnost človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Padcev nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki v povezavi z enfortumab vedotinom so bili alopecija (48,8 %), utrujenost (46,8 %), zmanjšan apetit (44,9 %), periferna senzorična nevropatija (38,7 %), diareja (37,6 %), navzea (36 %), pruritus (33,4 %), disgevzija (29,9 %), anemija (26,5 %), zmanjšanje telesne teže (23,4 %), makulopapularni izpuščaj (22,9 %), suha koža (21,6 %), bruhanje (18,4 %), povišana vrednost aspartat aminotransferaze (15,3 %), hiperglikemija (13,1 %), suhe oči (12,8 %), povišana vrednost alanin aminotransferaze (12,1 %) in izpuščaj (10,4 %).

Najpogostejša (≥ 2 %) resna neželena učinka sta bila diareja (2 %) in hiperglikemija (2 %). Devet odstotkov bolnikov je trajno prekinilo jemanje enfortumab vedotina zaradi neželenih učinkov, pri čemer je bil najpogostejši neželeni učinek (≥ 2 %), ki je privedel do prekinitve jemanja odmerkov, periferna senzorična nevropatija (4 %). Neželeni učinki, ki so povzročili začasno prekinitve jemanja odmerkov, so nastopili pri 44 % bolnikov; najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do začasne prekinitve jemanja odmerkov, so bili periferna senzorična nevropatija (15 %), utrujenost (7 %), makulopapularni izpuščaj (4 %), povišana vrednost aspartat aminotransferaze (4 %), povišana vrednost alanin aminotransferaze (4 %), anemija (3 %), diareja (3 %) in hiperglikemija (3 %). Pri tridesetih odstotkih bolnikov je bilo treba odmerek zmanjšati zaradi neželenega učinka, pri čemer so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 2 %), ki so privedli do zmanjšanja odmerka, periferna senzorična nevropatija (10 %), utrujenost (5 %), makulopapularni izpuščaj (4 %) in zmanjšan apetit (2 %).

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Varnost enfortumab vedotina kot monoterapije je bila ocenjena pri 680 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, ki so prejeli 1,25 mg/kg na 1., 8. in 15. dan v okviru 28-dnevnega cikla v kliničnih študijah (glejte preglednico 3). Mediana trajanja izpostavljenosti bolnikov enfortumab vedotinu je znašala 4,7 mesecev (razpon: od 0,3 do 34,8 mesecev).

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so v tem poglavju navedeni glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Preglednica 3. Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	anemija
neznana ¹	nevtropenija, febrilna nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	hiperglikemija, zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disgevizija
pogosti	periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna sensorimotorična nevropatija, parestezija, hipestezija, motnja pri hoji, mišična oslabeledost
občasni	demielinizacijska polinevropatija, polinevropatija, nevtoksičnost, motorična disfunkcija, disestezija, mišična atrofija, nevralgija, pareza peronealnega živca, senzorični izpad, pekoč občutek na koži, pekoč občutek
Očesne bolezni	
zelo pogosti	suhe oči
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	diareja, bruhanje, navzea
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	alopecija, pruritus, izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, suha koža
pogosti	izbruh sprememb na koži zaradi zdravila, eksfoliacija kože, konjunktivitis, bulozni dermatitis, mehurjasti izpuščaj, stomatitis, palmo-plantarna eritrodisestezija, ekcem, eritem, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, vezikularni izpuščaj
občasni	generalizirani eksfoliativni dermatitis, multiformni eritem, eksfoliativni izpuščaj, pemfigoid, makulovezikularni izpuščaj, dermatitis, alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, intertrigo, draženje kože, stazični dermatitis, krvav mehurjast izpuščaj
neznana ¹	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroza, simetrični intertriginozni in fleksoralni eksantem, povezan z zdravilom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	utrujenost
pogosti	ekstravazacija na mestu infuzije
Preiskave	
zelo pogosti	povišana vrednost alanin aminotransferaze, povišana vrednost aspartat aminotransferaze, zmanjšanje telesne teže

¹Glede na globalno izkušnjo po začetku trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Pri skupno 590 bolnikih so ugotavljali imunogenost 1,25 mg/kg enfortumab vedotina; pri 15 bolnikih so v izhodišču potrdili, da so pozitivni na protitelesa proti zdravilu (angl. anti-drug antibody – ADA), pri čemer je bilo med bolniki, ki so bili v izhodišču negativni (n = 575), po izhodišču pozitivnih skupno 16 (2,8 %) bolnikov (13 prehodno in 3 trajno). Zaradi omejenega števila bolnikov s protitelesi proti zdravilu Padcev ni mogoče sklepati o morebitnem učinku imunogenosti na učinkovitost, varnost ali farmakokinetiko.

Kožne reakcije

V kliničnih študijah so se kožne reakcije pojavile pri 55 % (375) od 680 bolnikov, zdravljenih z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. Hude kožne reakcije (3. ali 4. stopnje) so se pojavile pri 13 % (85) bolnikov, večina teh reakcij pa je vključevala makulopapularni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, izpuščaj ali izbruh sprememb na koži zaradi zdravila. Mediana časa do pojava hudih kožnih reakcij je znašala 0,62 meseca (razpon: od 0,1 do 6,4 meseca). Pri 3,8 % (26) bolnikov je prišlo do resnih kožnih reakcij.

V klinični študiji EV-201 (n = 214) so se pri 75 % bolnikov, pri katerih je prišlo do kožnih reakcij, ti neželeni učinki popolnoma odpravili, pri 14 % pa je prišlo do delne izboljšave (glejte poglavje 4.4).

Hiperglikemija

V kliničnih študijah se je hiperglikemija (količina glukoze v krvi > 13,9 mmol/l) pojavila pri 14 % (98) od 680 bolnikov, zdravljenih z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. Pri 2,2 % bolnikov je prišlo do resnih dogodkov hiperglikemije, pri 7 % bolnikov se je razvila huda hiperglikemija (3.–4. stopnje) in pri 0,3 % bolnikov je prišlo do smrtnih dogodkov; pri enem do hiperglikemije, pri drugem pa do diabetične ketoacidoze. Pojavnost hiperglikemije 3.–4. stopnje se je dosledno povečala pri bolnikih z višjim indeksom telesne mase in bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo hemoglobina A1c (HbA1c). Mediana časa do pojava hiperglikemije je znašala 0,6 meseca (razpon: od 0,1 do 20,3).

V klinični študiji EV-201 (n = 214) je bil pri zadnji oceni pri 61 % bolnikov ta neželeni učinek popolnoma odpravljen, pri 19 % pa je prišlo do delne izboljšave (glejte poglavje 4.4).

Periferna nevropatija

V kliničnih študijah se je periferna nevropatija pojavila pri 52 % (352) od 680 bolnikov, zdravljenih z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. Pri 4 % bolnikov je prišlo do hude periferne nevropatije (3.–4. stopnje), vključno s senzoričnimi in motoričnimi dogodki. Mediana časa do pojava 2. stopnje ali višje je znašala 4,6 meseca (razpon: od 0,1 do 15,8).

V klinični študiji EV-201 (n = 214) je bil pri zadnji oceni pri 19 % bolnikov ta neželeni učinek popolnoma odpravljen, pri 39 % pa je prišlo do delne izboljšave (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

V kliničnih študijah je pri 30 % bolnikov zaradi zdravljenja z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina prišlo do simptomov suhega očesa. Pri 1,3 % bolnikov se je zaradi simptomov suhega očesa zdravljenje začasno prekinilo, pri 0,1 % bolnikov pa trajno prekinilo. Resen sindrom suhega očesa (3. stopnje) se

je pojavil le pri 3 bolnikih (0,4 %). Mediana časa do pojava suhega očesa pa je znašala 1,7 meseca (razpon: od 0 do 19,1 meseca) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje enfortumab vedotina ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno spremljati, če bi se pojavili neželeni učinki, in ustrezno uvesti podporno zdravljenje, pri čemer je treba upoštevati, da razpolovni čas znaša 3,6 dneva (konjugat protitelesa in zdravila) in 2,6 dneva (MMAE).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FX13

Mehanizem delovanja

Enfortumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila, ki cilja na nektin-4 (ADC) – adhezijski protein na površini rakavih celic urotelija. Sestavljen je iz popolnoma človeškega protitelesa razreda IgG1 kapa, ki je prek maleimidokaproil-valin-citrulin-veznika, ki se cepi s proteazami, konjugiran s sredstvom MMAE, ki moti delovanje mikrotubulov. Neklinični podatki kažejo, da do dejavnosti enfortumab vedotina proti rakavim celicam pride zaradi vezave konjugata protitelesa in zdravila na celice, pri katerih se izraža nektin-4, čemur sledita internalizacija kompleksa konjugata protitelesa in zdravila ter nektina-4 in nato še sproščanje MMAE prek proteolitske cepitve. Sproščanje MMAE moti mrežo mikrotubulov v celici, kar posledično inducira zaustavitev celičnega cikla in smrt apoptotičnih celic. MMAE, ki se sprostí iz celic, na katere cilja enfortumab vedotin, se lahko razprši v bližnje celice z manjšim izražanjem nektina-4, kar povzroči smrt citotoksičnih celic.

Kardialna elektrofiziologija

Enfortumab vedotin pri priporočenem odmerku 1,25 mg/kg ni imel nobenega klinično pomembnega učinka na podaljšanje intervala QTc glede na podatke o EKG iz študije, izvedene na bolnikih z napredovalim rakom urotelija.

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski rak urotelija

EV-301

Učinkovitost zdravila Padcev se je ocenila v študiji EV-301, odprti, randomizirani, multicentrični študiji 3. faze, v katero je bilo vključenih 608 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, ki so predhodno prejeli kemoterapijo s platino in zdravljenje z receptorjem 1 programirane celične smrti (PD-L1) ali ligandom 1 programirane celične smrti (PD-L1). Primarna končna točka

študije je bila celokupno preživetje (angl. Overall survival – OS), sekundarni končni točki pa sta vključevali čas preživetja brez napredovanja bolezni (angl. Progression Free Survival – PFS) in objektivni odziv na zdravljenje (angl. Objective Response Rate (ORR) [PFS in ORR sta bila ocenjena z oceno raziskovalca z uporabo RECIST v1.1]. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, in sicer za prejemanje 1,25 mg/kg enfortumab vedotina na 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla ali za eno od naslednjih kemoterapij, kot je določil raziskovalec: 75 mg/m² docetaksela (38 %), 175 mg/m² paklitaksela (36 %) ali 320 mg/m² vinflunina (25 %) na 1. dan 21-dnevnega cikla.

Bolniki so bili iz študije izključeni, če so imeli aktivne metastaze centralnega nevrocitoma, nenehno senzorično ali motorično nevropatijo 2. stopnje ali višje, okužbo z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) v anamnezi (HIV 1 ali 2), aktivno okužbo z virusom hepatitisa B ali C ali nenadzorovani diabetes, opredeljen z vrednostjo HbA1c \geq 8 % ali HbA1c \geq 7 %, s povezanimi simptomi diabetesa.

Mediana starosti je znašala 68 let (razpon: od 30 do 88 let), 77 % je bilo moških, večina bolnikov pa je bila belcev (52 %) ali Azijcev (33 %). Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno stanja zmogljivosti po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (40 %) ali 1 (60 %). Petindevetdeset odstotkov (95 %) bolnikov je imelo metastatsko bolezen, 5 % pa jih je imelo lokalno napredovalo bolezen. 80 % bolnikov je imelo visceralne metastaze, vključno z 31 % bolnikov z jetrnimi metastazami. 76 % bolnikov je imelo histološko potrjen karcinom urotelija/karcinom tranzicijskih celic, 14 % jih je imelo karcinom tranzicijskih celic, mešan z drugim histološko potrjenim karcinomom celic, približno 10 % pa je imelo druge histološke različice. Skupno 76 (13 %) bolnikov je predhodno prejelo 3 linije sistemske terapije ali več. 52 % (314) bolnikov je predhodno prejelo zaviralca PD-1, 47 % (284) jih je predhodno prejelo zaviralca PD-L1, dodatni 1 % (9) bolnikov pa je prejel zaviralca PD-1 in PD-L1. Samo 18 % (111) bolnikov je imelo odziv na predhodno terapijo z zaviralcem PD-1 ali PD-L1. 63 % (383) bolnikov je predhodno prejelo režime na osnovi cisplatina, 26 % (159) jih je predhodno prejelo režime na osnovi karboplatina, dodatnih 11 % (65) pa jih je prejelo režime na osnovi cisplatina in karboplatina.

V preglednici 4 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo EV-301 po mediani časa spremljanja 11,1 meseca (95 % interval zaupanja: 10,6 do 11,6).

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v študiji EV-301

Končna točka	Padcev n = 301	Kemoterapija n = 307
Celokupno preživetje		
število (%) bolnikov z dogodki	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana v mesecih (95 % IZ)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,702 (0,556; 0,886)	
enostranska p-vrednost	0,00142*	
Preživetje brez napredovanja bolezni[†]		
število (%) bolnikov z dogodki	201 (66,8)	231 (75,2)
mediana v mesecih (95 % IZ)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,615 (0,505; 0,748)	
enostranska p-vrednost	< 0,00001 [‡]	

Objektivni stopnji odziva (popolni odziv + delni odziv) [†]		
objektivna stopnja odziva (%) (95 % IZ)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
enostranska p-vrednost	< 0,001 [§]	
stopnja popolnega odziva (%)	4,9	2,7
stopnja delnega odziva (%)	35,8	15,2
Trajanje odziva pri odzivnih bolnikih		
mediana v mesecih (95 % IZ)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

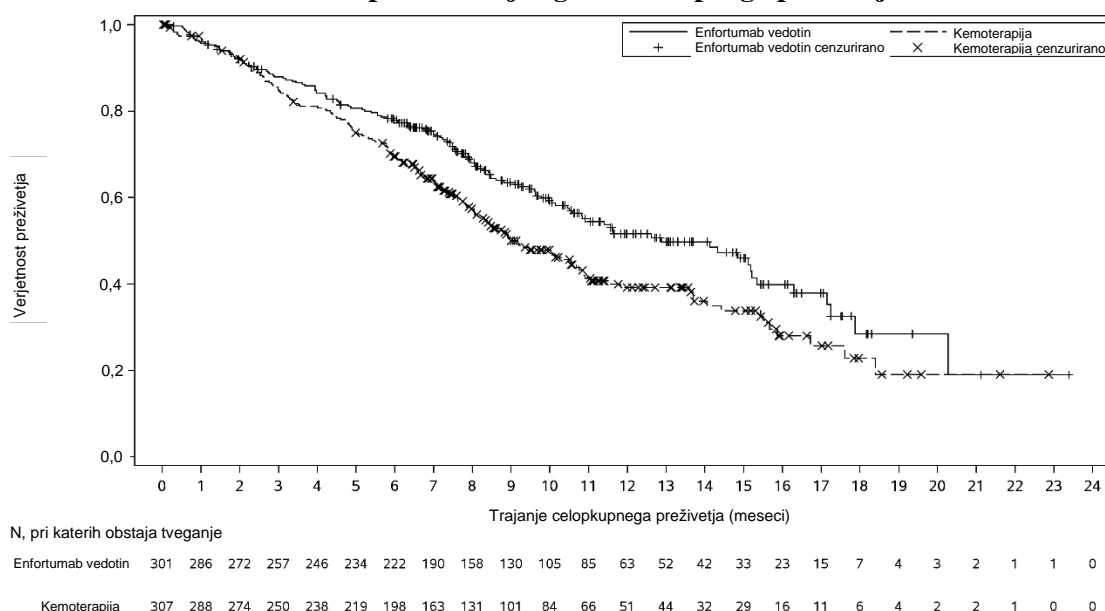
* Vnaprej določena meja učinkovitosti = 0,00679; enostranska (prilagojena glede na opažene smrtne primere – 301)

† Ocena raziskovalca na podlagi smernic RECIST različice 1.1

‡ Vnaprej določena meja učinkovitosti = 0,02189; enostranska (prilagojena glede na opažene dogodke PFS1 – 432)

§ Vnaprej določena meja učinkovitosti = 0,025; enostranska (prilagojena glede na 100-odstotni del podatkov)

Slika 1: Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom enfortumab vedotin za vse podskupine pediatrične populacije z rakom urotelija (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Povprečni ocenjeni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja konjugata protitelesa in zdravila je znašal 12,8 l po dajanju 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. *In vitro* je bil razpon vezave MMAE na proteine v človeški plazmi od 68 % do 82 %. Ni verjetno, da bi MMAE izpodrinil zdravila, ki se v veliki meri vežejo na proteine, ali da bi ta zdravila izpodrinila MMAE. Študije *in vitro* kažejo, da je MMAE substrat P-glikoproteina.

Biotransformacija

Presnovi se majhen delež MMAE, ki se sprosti iz enfortumab vedotina. Podatki *in vitro* kažejo, da presnova MMAE primarno poteka prek oksidacije z encimom CYP3A4.

Izločanje

Povprečni očistek konjugata protitelesa in zdravila ter nekonjugiranega MMAE je pri bolnikih znašal 0,11 l/h oziroma 2,11 l/h. Pri izločanju konjugata protitelesa in zdravila so ugotovili multieksponentno upadanje z razpolovnim časom 3,6 dneva.

Zdi se, da je izločanje MMAE omejeno s stopnjo njegovega sproščanja iz enfortumab vedotina. Pri izločanju MMAE so ugotovili multieksponentno upadanje z razpolovnim časom 2,6 dneva.

Ekskrecija

MMAE se izloča predvsem z blatom in v manjši meri z urinom. Po enkratnem odmerku drugega konjugata protitelesa in zdravila, ki je vseboval MMAE, so približno 24 % skupno uporabljenega MMAE zaznali v blatu in urinu kot nespremenjeni MMAE v obdobju 1 tedna. Večina zaznanega MMAE se je izločila z blatom (72 %). Po dajanju enfortumab vedotina se za MMAE pričakuje podoben ekskrecijski profil.

Posebne populacije

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da starost (razpon: od 24 do 90 let; 60 % (450/748) > 65 let, 19 % (143/748) > 75 let) nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko enfortumab vedotina.

Rasa in spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize rasa (69 % (519/748) belcev, 21 % (158/748) Azijcev, 1 % (10/748) črncev in 8 % (61/748) druge ali neznane rase) in spol (73 % (544/748) moških) nimata klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko enfortumab vedotina.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko konjugata protitelesa in zdravila ter nekonjugiranega MMAE so ocenili po dajanju 1,25 mg/kg enfortumab vedotina bolnikom z blago (CrCL > 60–90 ml/min; n = 272), zmerno (CrCL 30–60 ml/min; n = 315) in hudo (CrCL 15–<30 ml/min; n = 25) okvaro ledvic. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic niso opazili znatnih razlik v izpostavljenosti konjugatu protitelesa in zdravila ter nekonjugiranemu MMAE glede na AUC v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Enfortumab vedotin ni bil ovrednoten pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju (CrCL < 15 ml/min).

Okvara jeter

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, v kateri so uporabili podatke iz kliničnih študij pri bolnikih z metastatskim rakom urotelija, ni bilo znatnih razlik v izpostavljenosti konjugatu protitelesa in zdravila, pri čemer se je vrednost AUC za nekonjugirani MMAE povečala za 37 % pri bolnikih z blago okvaro jeter (skupna vrednost bilirubina od 1 do 1,5 x ULN in katera koli vrednost AST oziroma skupna vrednost bilirubina ≤ ULN in AST > ULN, n = 65) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Enfortumab vedotin so preučevali le pri omejenem številu bolnikov z zmerno okvaro jeter (n = 3), pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa njegove uporabe niso ocenili. Učinek zmerne ali hude okvare jeter (skupna vrednost bilirubina > 1,5 x ULN in katera

koli vrednost AST) oziroma presaditve jeter na farmakokinetiko konjugata protitelesa in zdravila ali nekonjugiranega MMAE ni znan.

Farmakokinetično modeliranje na osnovi fiziologije

Pri sočasni uporabi enfortumab vedotina s ketokonazolom (kombinirani zaviralec P-glikoproteina in močni zaviralec encima CYP3A) se za nekonjugirani MMAE predvideva majhno povečanje vrednosti C_{max} in AUC, pri čemer izpostavljenost konjugatu protitelesa in zdravila ostane nespremenjena.

Pri sočasni uporabi enfortumab vedotina z rifampicinom (kombinirani spodbujevalec P-glikoproteina in močni spodbujevalec encima CYP3A) se za nekonjugirani MMAE predvideva zmerno zmanjšanje vrednosti C_{max} in AUC, pri čemer izpostavljenost konjugatu protitelesa in zdravila ostane nespremenjena. Polni učinek rifampicina na vrednost C_{max} sredstva MMAE je lahko podcenjen v modelu PBPK.

Predvideva se, da sočasna uporaba enfortumab vedotina ne vpliva na izpostavljenost midazolamu (občutljivemu substratu encima CYP3A). Študije *in vitro* z mikrosomi človeških jeter kažejo, da MMAE zavira CYP3A4/5, ne pa tudi drugih izooblik encima CYP450. MMAE ni spodbudil glavnih encimov CYP450 v človeških hepatocitih.

Študije *in vitro*

Študije *in vitro* kažejo, da je MMAE substrat, in ne zaviralec za efluksni prenašalec P-glikoprotein (P-gp). Študije *in vitro* so pokazale, da MMAE ni substrat proteina odpornosti pri raku dojke (angl. breast cancer resistance protein – BCRP), proteina, povezanega z odpornostjo proti več zdravilom 2 (angl. multidrug resistance-associated protein 2 – MRP2), organskega anionskega prenašalnega polipeptida 1B1 (angl. organic anion transporting polypeptide 1B1 – OATP1B1) ali 1B3 (OATP1B3), organskega kationskega prenašalca 2 (angl. organic cation transporter 2 – OCT2) ali organskega anionskega prenašalca 1 (angl. organic anion transporter 1 – OAT1) oziroma 3 (OAT3). MMAE pri klinično relevantnih koncentracijah ni zaviral eksportne črpalke žolčnih soli (angl. bile salt export pump – BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ali OATP1B3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije genotoksičnosti so pokazale, da MMAE ni imel zaznavnega genotoksičnega potenciala na bakterijskem testu povratnih mutacij (Amesov test) ali testu mutacij mišjega limfoma L5178Y TK+/- . MMAE je spodbudil kromosomske aberacije na testu mikronukleusa pri podganah, kar je skladno s farmakološkim delovanjem sredstev, ki motijo delovanje mikrotubulov.

V študijah s ponavljajočim se odmerkom so pri podganah (v 4. in 13. tednu) in opicah (pri 4 tednih) opazili kožne lezije. Kožne spremembe so bile ob koncu 6-tedenskega obdobja okrevanja povsem reverzibilne.

V študijah toksičnosti pri podganah in opicah niso opazili hiperglikemije, o kateri so poročali v kliničnih študijah, pri čemer pri nobeni od vrst ni bilo posebnih izsledkov histopatoloških preiskav na ravni pankreasa.

Opazili so fetotoksičnost (zmanjšana velikost legla ali popolna izguba legla), zmanjšanje velikosti legla pa se je odražalo v povečanem številu zgodnjih resorpcij. Povprečna telesna teža plodov, ki so preživeli, je bila pri ravni odmerka 2 mg/kg zmanjšana v primerjavi s kontrolno skupino.

Skeletne variacije pri plodu, povezane z enfortumab vedotinom, so se štete kot zakasnitve v razvoju. Odmerek 2 mg/kg (približno enako kot izpostavljenost pri priporočenem odmerku za človeka) je povzročil maternalno toksičnost, embrio-fetalno smrtnost in strukturne malformacije, ki so vključevale gastroskizo, nepravilno rotacijo zadnjih okončin, manjkajočo sprednjo okončino, nepravilno razporeditev notranjih organov in združevanje cervikalnih vretenc.

Poleg tega so poročali o skeletnih anomalijah (asimetrična, združena, popolnoma okostenela in malformirana sternebra, malformirana cervikalna vretenca in unilaterna osifikacija torakalnega dela hrbtenice) ter zmanjšani telesni masi plodov.

Testikularno toksičnost so ugotovili samo pri podganah; ti izsledki so bili delno reverzirani ob koncu 24-tedenskega obdobja okrevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin

histidin hidroklorid monohidrat

trehaloza dihidrat

polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Rekonstituirana raztopina v viali

Z mikrobiološkega vidika je po rekonstituciji treba raztopino iz vial (vial) takoj dodati v infuzijsko vrečko. Če se raztopine ne uporabi nemudoma, je za čas in pogoj shranjevanja pred uporabo vial z rekonstituirano vsebino odgovoren uporabnik in običajno se je ne hrani dlje od 24 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina za odmerjanje v infuzijski vrečki

Z mikrobiološkega vidika je razredčeno raztopino iz vrečke takoj po redčenju v infuzijski vrečki treba dovajati bolniku. Če se raztopine ne uporabi nemudoma, je za čas in pogoj shranjevanja pred uporabo razredčene raztopine za odmerjanje odgovoren uporabnik in običajno se je ne hrani v hladilniku dlje od 16 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, vključno s časom indunfiranja. Ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Padcev 20-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje
10-mililitrska viala iz stekla vrste I s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom, 20-milimetrskim aluminijastim tesnilom z zelenim obročkom in zeleno zaporko. Vsaka škatla vsebuje 1 vialo.

Padcev 30-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje
10-mililitrska viala iz stekla vrste I s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom, 20-milimetrskim aluminijastim tesnilom s srebrnim obročkom in rumeno zaporko. Vsaka škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo in dajanje

Rekonstitucija v viali z enim odmerkom

1. Upoštevajte postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.
2. Za rekonstitucijo in pripravo raztopin za odmerjanje uporabite ustrezno aseptično tehniko.
3. Priporočeni odmerek izračunajte na podlagi bolnikove teže, da določite število in jakost (20 mg ali 30 mg) vial, ki jih potrebujete.
4. Vsako vialo rekonstituirajte po naslednjih navodilih in, če je mogoče, usmerite tok sterilne vode za injekcije vzdolž sten vial, ne pa neposredno na liofilizirani prašek:
 - a. 20-miligramska viala: dodajte 2,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
 - b. 30-miligramska viala: dodajte 3,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
5. Vsako vialo počasi vrtite, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Eno ali več rekonstituiranih vial pustite vsaj 1 minuto, da se vsebina poleže in mehurčki izginejo. Viale ne stresajte.
6. Vizualno preglejte raztopino in preverite, ali vsebuje delce in je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Viale, ki vsebujejo vidne delce ali so razbarvane, zavrzite.

Redčenje v infuzijski vrečki

7. Izvlecite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine iz vial oz. vial in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
8. Enfortumab vedotin razredčite s 50 mg/ml (5 %) dekstroze, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje. Velikost infuzijske vrečke mora omogočati uporabo zadostne količine vehikla, da se doseže končna koncentracija od 0,3 mg/ml do 4 mg/ml enfortumab vedotina.

Razredčena raztopina enfortumab vedotina za odmerjanje je združljiva z vrečkami za intravensko infuzijo iz polivinilklorida (PVC), etil vinil acetata, polielofina, kot je polipropilen (PP), ali s plastenkami za intravensko uporabo iz polietilena (PE), polietilen tereftalata, modificiranega z glikolom, in z infuzijskimi kompleti iz PVC s plastifikatorjem (bis(2-etilheksil) ftalat (DEHP) ali tris(2-etilheksil) trimelitat (TOTM)), PE in z membranami filtrov (velikost por: 0,2–1,2 µm) iz polietersulfona, polivinilidendifluorida ali mešanih estrov celuloze.

9. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Vrečke ne stresajte.

10. Pred uporabo vizualno preglejte infuzijsko vrečko in preverite, ali vsebuje delce ali pa je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Infuzijske vrečke ne uporabite, če opazite delce ali razbarvanost.
11. Morebitne neuporabljene ostanke v vialah z enim odmerkom zavrzite.

Dajanje

12. Infundirajte 30 minut prek intravenske cevke. Ne dajajte intravensko s potiskom ali v bolusu.

Niso poročali o nezdržljivostih s pripomočkom za prenos zaprtega sistema iz akrilonitril butadien stirena (ABS), akrila, aktivnega oglja, etilen propilen dien monomera, metakrilnega ABS, polikarbonata, poliizoprena, polioksimetilena, PP, silikona, nerjavnega jekla ali termoplastičnega elastomera za rekonstituirano raztopino.

13. Po isti infuzijski cevki ne dajajte sočasno še drugih zdravil.
14. Med odmerjanjem se priporoča uporabo linijskih filtrov ali filtrov za brizgalke (velikost odprtine: 0,2–1,2 µm, priporočeni materiali: polietersulfon, poliviniliden fluorid, mešani estri celuloze).

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Švica

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

– Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

– Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

– Dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganj

Pred uporabo zdravila Padcev v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Imetnik dovoljenja za

promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vseh državah članica, kjer bo zdravilo Padcev na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Padcev, zagotovljeno naslednje gradivo:

Komplet z informacijami za bolnika:

- Navodilo za uporabo
- Kartica bolnika
 - o Kartica bolnika:
 - Informacije za bolnike, da lahko zdravljenje z zdravilom Padcev povzroči kožne reakcije, vključno z hudimi kožnimi reakcijami, kot so SJS, TEN ali drugi hudi izpuščaji.
 - Opis simptomov kožnih reakcij in navodilo, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč, kajti to so lahko znaki hude kožne reakcije.
 - Opozorilo zdravnikom, ki kadar koli zdravijo bolnika – vključno s primeri nujnega zdravljenja - da bolnik uporablja zdravilo Padcev.
 - Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo Padcev.
 - Potreba, da ima bolnik kartico vedno pri sebi in jo pokaže vsem zdravstvenim delavcem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da ima vsako pakiranje zdravila dodano kartico bolnika, katere besedilo je vključeno v Aneksu III.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

PADCEV 20 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
enfortumab vedotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje: 20 mg enfortumab vedotina
En ml po rekonstituciji vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje histidin, histidin hidroklorid monohidrat, trehalozo dihidrat in polisorbat 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.
Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Hranite v hladilniku.
Hranite v originalni ovojni.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1615/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PADCEV 20 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
enfortumab vedotin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Za i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

PADCEV 30 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje enfortumab vedotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje: 30 mg enfortumab vedotina.
En ml po rekonstituciji vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje histidin, histidin hidroklorid monohidrat, trehalozo dihidrat in polisorbitat 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Hranite v hladilniku.
Hranite v originalni ovojni.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1615/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PADCEV 30 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
enfortumab vedotin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Za i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

KARTICA BOLNIKA

ZDRAVILO PADCEV

(enfortumab vedotin)

- To kartico morate imeti **vedno** pri sebi, še zlasti pa na potovanju ali če obiščete kakšnega drugega zdravnika.
- Poskrbite, da boste kartico pokazali vsakemu zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri v zvezi s kakršnim koli zdravljenjem ter na kakršnem koli obisku v bolnišnici ali ambulanti.
- **Nemudoma** obvestite zdravnika, če se vam pojavijo kakršni koli neželeni učinki, zlasti tisti, ki so navedeni na tej kartici.

POMEMBNE INFORMACIJE O VARNOSTI ZA BOLNIKE

Zdravilo Padcev lahko povzroči resne neželene učinke, vključno s hudimi kožnimi reakcijami (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in drugi hudi izpuščaji, npr. simetrični medikamentozni intertriginozni in fleksurni eksantem).

Če imate katerega od naslednjih simptomov, se **nemudoma** posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- izpuščaj ali srbenje, ki se še naprej slabšata ali se po zdravljenju ponovita,
- nastajanje mehurjev na koži ali lupljenje kože,
- boleče rane ali razjede v ustih ali nosu, žrelu ali v predelu spolovil,
- zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi,
- ali otekle bezgavke.

To so lahko znaki hude kožne reakcije, ki se lahko pojavi med prejemanjem tega zdravila, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja. Če se pojavijo, vas bo zdravnik spremljal in morda vam bo predpisal zdravilo za zdravljenje kožnih sprememb. Če se vam kožna reakcija slabša, vam lahko zdravnik zdravljenje prekine ali ga konča. Če imate dodatna vprašanja o svojem zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

POMEMBNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

- Ta bolnica/bolnik se zdravi z zdravilom Padcev (enfortumab vedotin), ki lahko povzroči hude kožne reakcije, vključno s SJS in TEN (pretežno v prvem ciklu zdravljenja).
- Med simptomi so izpuščaj ali srbenje, ki se slabša ali se po zdravljenju ponovi, mehurji na koži ali lupljenje kože, boleče rane ali razjede v ustih, nosu, žrelu ali predelu spolovil, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi ali otekle bezgavke.
- Zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi so lahko prvi znak kožne reakcije. Bolnike je treba glede kožnih reakcij spremljati med celotnim zdravljenjem, začevši s prvim ciklom. Pri blagih do zmernih kožnih reakcijah pride v poštev uporaba lokalnih kortikosteroidov/antihistaminikov.
- V primeru suma na SJS ali TEN ali če se pojavijo bulozne lezije, **nemudoma** prekinite dajanje in napotite v specialistično oskrbo. Histološka potrditev je ključna za zgodnjo prepoznavo, saj lahko diagnoza in ukrepanje izboljšata prognozo.
- Če se pojavijo SJS ali TEN, kožne reakcije 4. stopnje ali ponovna kožna reakcija 3. stopnje, zdravljenje trajno prenehajte.
- Prekinite zdravljenje v primeru 2. stopnje z zvišano telesno temperaturo, poslabšanja kožnih reakcij 2. stopnje ali kožnih reakcij 3. stopnje, dokler se ne popravijo na ≤ 1 . stopnjo, nato nadaljujte z enakim odmerkom ali razmislite o zmanjšanju odmerka za eno raven; razmislite o napotitvi v specialistično oskrbo.

Za več informacij se obrnite na bolničinega/bolnikovega hematologa ali onkologa ter preberite informacije o zdravilu za enfortumab vedotin, ki so na voljo na <https://www.ema.europa.eu/>.

Moje ime: _____

Moja številka za stik: _____

Stik za nujne primere: _____

Številka stika za nujne primere: _____

Ime hematologa/onkologa/onkološke medicinske sestre: _____

Kontaktna številka: _____

Kontaktna številka zunaj delovnega časa: _____

Ime moje bolnišnice: _____

Kontaktna številka moje bolnišnice: _____

Datum začetka uporabe zdravila PADCEV: _____

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Padcev 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje **Padcev 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje** enfortumab vedotin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vam dajo zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Padcev in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Padcev
3. Kako uporabljati zdravilo Padcev
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Padcev
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Padcev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Padcev vsebuje učinkovino enfortumab vedotin, ki je sestavljena iz monoklonskega protitelesa, vezanega na snov, ki je namenjena za ubijanje rakavih celic. Monoklonsko protiteleso prepozna določene rakave celice in jim dovede to snov.

To zdravilo se uporablja pri odraslih za zdravljenje raka, ki se mu reče rak sečnega mehurja (karcinom urotelija). Zdravilo Padcev se da osebam, pri katerih se je rak razširil ali ga ni mogoče kirurško odstraniti.

Zdravilo Padcev se da osebam, ki so prejele imunoterapevtsko zdravilo in obenem še kemoterapevtsko zdravilo s platino.

2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Padcev

Zdravila Padcev vam ne smejo dati

- če ste alergični na enfortumab vedotin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate katerega od naslednjih simptomov kožne reakcije:
 - izpuščaj ali srbenje, ki se slabša ali ponovi po zdravljenju,
 - mehurjasti izpuščaji na koži ali luščenje kože,
 - boleče rane ali razjede v ustih ali nosu, grlu ali predelu spolovil,
 - povišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi
 - ali otekli limfni vozli.

To so lahko znaki hude kožne reakcije, do katere lahko pride med prejetjem tega zdravila, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja. Če se pojavijo, vas bo zdravnik spremljal in vam lahko dal zdravilo za oskrbo prizadete kože. Zdravljenje lahko prekine, dokler se simptomi ne poležejo. Če se kožna reakcija poslabša, lahko zdravnik ustavi zdravljenje. Te informacije boste našli tudi na kartici bolnika, ki je vključena v pakiranje. Pomembno je, da imate to kartico vedno pri sebi in jo pokažete vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki ga obiščete;

- imate kakršne koli simptome visoke ravni sladkorja v krvi, vključno s pogostim uriniranjem, večjo žejo, zamegljenim vidom, zmedenostjo, zaspanostjo, izgubo apetita, sadnim vonjem zadaha, siljenjem na buhanje, bruhanjem ali bolečinami v trebuhu. Med zdravljenjem se lahko raven sladkorja v krvi poviša;
- imate kakršne koli simptome težav z živci (nevropatija), kot je otrplost, zbadanje ali občutek zbadanja v dlaneh ali stopalih ali oslabele mišice. Če se pojavijo, lahko zdravnik zdravljenje prekine, dokler se simptomi ne izboljšajo, ali zmanjša odmerek. Če se simptomi poslabšajo, lahko zdravnik ustavi zdravljenje;
- imate med zdravljenjem težave z očmi, kot so suhe oči. Med prejetjem zdravila Padcev lahko pride do suhih oči.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Padcev

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila za glivične okužbe (npr. ketokonazol), ker lahko povišajo količino zdravila Padcev v krvi. Če ta zdravila običajno jemljete, vam jih lahko zdravnik zamenja in predpiše drugo zdravilo, dokler se zdravite.

Nosečnost in dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete uporabljati to zdravilo.

Tega zdravila ne uporabljajte med nosečnostjo. Zdravilo Padcev lahko škoduje nerojenemu otroku.

Če ste ženska, ki se bo začela zdraviti s tem zdravilom in lahko zanosi, morate med zdravljenjem in še vsaj 12 mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom Padcev uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko in bi lahko škodovalo otroku. Med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom Padcev ne dojite.

Moškim, zdravljenim s tem zdravilom, se svetuje, da pred zdravljenjem zamrznejo vzorce sperme in jih shranijo. Moškim, zdravljenim s tem zdravilom, se odsvetuje, da med zdravljenjem in do 9 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila spočnejo otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med zdravljenjem ne počutite dobro, ne upravljajte vozil ali strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Padcev

Zdravilo Padcev boste prejeli v bolnišnici ali na kliniki pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z dajanjem takšnih zdravil.

Količina prejetega zdravila Padcev

Priporočeni odmerek tega zdravila je 1,25 mg/kg na 1., 8. in 15. dan na vsakih 28 dni. Zdravnik bo določil, koliko zdravljenj potrebujete.

Način odmerjanja zdravila Padcev

Zdravilo Padcev boste prejeli z intravensko infuzijo v veno, ki bo trajala 30 minut. Zdravilo Padcev bo pred uporabo dodano infuzijski vrečki, ki vsebuje raztopino glukoze, natrijevega klorida ali Ringerjevega laktata.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Padcev

Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenih zdravstvenih pregledov, v okviru katerih prejmete zdravilo Padcev. Če izpustite pregled, se posvetujte z zdravnikom glede načrtovanja naslednjega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Padcev

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Padcev, razen če se o tem posvetujete z zdravnikom. Če prekinete zdravljenje, lahko zdravilo preneha učinkovati.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri možni neželeni učinki so lahko resni:

- **Kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza in drugi hudi izpuščaji, npr. simetrični medikamentni intertriginozni in fleksoralni eksantem).** Takoj obvestite zdravnika, če imate katerega od teh znakov hude kožne reakcije: izpuščaj ali srbenje, ki se slabša ali ponovi po zdravljenju, mehurjasti izpuščaji na koži ali luščenje kože, boleče rane ali razjede v ustih ali nosu, grlu ali predelu spolovil, povišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi ali otekli limfni vozli (pogostnost ni znana).
- **Visoka raven sladkorja v krvi (hiperglikemija).** Takoj obvestite zdravnika, če imate kakršne koli simptome visoke ravni sladkorja v krvi, vključno s pogostim uriniranjem, večjo žejo, zamgljenim vidom, zmedenostjo, zaspanostjo, izgubo apetita, sadnim vonjem zadaha, siljenjem na bruhanje, bruhanjem ali bolečinami v trebuhu (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- **Težave z živci (periferna nevropatija, npr. motorična nevropatija, senzorimotorična nevropatija, parestezija, hipestezija in oslabelelost mišic).** Takoj obvestite zdravnika, če se pojavi otrplost, zbadanje ali občutek zbadanja v dlaneh ali stopalih ali oslabelelost mišic (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- **Iztekanje zdravila Padcev iz vene v tkiva okoli mesta infuzije (ekstravazacija).** Takoj obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če na mestu infuzije opazite kakršno koli rdečino ali otekanje oziroma čutite srbenje ali nelagodje. Če zdravilo Padcev izteka iz mesta vbrizgavanja ali vene v okoliško kožo in tkiva, lahko povzroči reakcijo na mestu infuzije. Do teh reakcij lahko pride takoj po prejemu infuzije, včasih pa se lahko pojavijo nekaj dni po njej (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- majhna količina rdečih krvnih celic (anemija)
- siljenje na bruhanje, driska in bruhanje
- utrujenost
- zmanjšan apetit
- sprememba občutka okusa
- suhe oči

- izguba las
- izguba telesne teže
- suha ali srbeča koža
- izpuščaj
- ploščate ali rdeče papule na koži
- povečana količina encimov v jetrih (aspartat aminotransferaza (AST) ali alanin aminotransferaza (ALT))

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov):

- nenormalna hoja (motnja pri hoji)
- rdeče oči
- koprivnica
- rdečica
- vneti, srbeči, razpokani in otrdeli predeli kože
- rdečica in ščemenje na predelu dlani ali podplatov
- luščenje kože
- ustne razjede
- izpuščaj s spremljajočimi simptomi: srbenje, rdečica, rdeče papule ali rdeče lise na koži, ploščati mehurčki, izpolnjeni s tekočino, veliki mehurji, lezije kože

Občasni (pojavi se lahko pri več kot 1 od 1000 bolnikov):

- razdraženost kože,
- pekoč občutek na koži
- težave, ki vplivajo na delovanje živcev, pri čemer povzročajo nenavaden občutek ali težave pri gibanju
- zmanjšanje velikosti mišic
- krvav mehurjast izpuščaj
- alergijska reakcija kože
- izpuščaj s spremljajočimi simptomi: pike, ki so podobne izpuščaju s koncentričnimi krogi (ang. bullseye), luščenje kože, ploščati mehurčki, izpolnjeni s tekočino
- luščenje kože po vsem telesu
- vnetje kožnih gub, vključno z dimljami
- mehurji ali mehurjem podobne lezije na koži
- vnetje ali srbečica samo na predelu nog in stopal

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Padcev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in oznaki viala poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Neuporabljene količine raztopine za infundiranje ne shranite za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Padcev

- Učinkovina je enfortumab vedotin.
- Ena 20-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg enfortumab vedotina.
- Ena 30-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg enfortumab vedotina.
- Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

Druge sestavine zdravila so histidin, histidin hidroklorid monohidrat, trehaloza dihidrat in polisorbat 20.

Izgled zdravila Padcev in vsebina pakiranja

Zdravilo Padcev prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bel do belkast liofiliziran prašek. Zdravilo Padcev je dobavljeno v škatli z 1 stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

Proizvajalec:

Astellas Ireland Co. Ltd

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Ireland

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za pripravo in dajanje

Rekonstitucija v viali z enim odmerkom

1. Upoštevajte postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.
2. Za rekonstitucijo in pripravo raztopin za odmerjanje uporabite ustrezno aseptično tehniko.
3. Priporočeni odmerek izračunajte na podlagi bolnikove teže, da določite število in jakost (20 mg ali 30 mg) vial, ki jih potrebujete.
4. Vsako vialo rekonstituirajte po naslednjih navodilih in, če je mogoče, usmerite tok sterilne vode za injekcije vzdolž sten vial, ne pa neposredno na liofilizirani prašek:
 - a. 20-miligramska viala: dodajte 2,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
 - b. 30-miligramska viala: dodajte 3,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
5. Vsako vialo počasi vrtite, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Eno ali več rekonstituiranih vial pustite vsaj 1 minuto, da se vsebina poleže in mehurčki izginejo. Viale ne stresajte.
6. Vizualno preglejte raztopino in preverite, ali vsebuje delce in je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Viale, ki vsebujejo vidne delce ali so razbarvane, zavržite.

Redčenje v infuzijski vrečki

7. Izvlecite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine iz vial oz. vial in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
8. Enfortumab vedotin razredčite s 50 mg/ml (5 %) dekstroze, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje. Velikost infuzijske vrečke mora omogočati uporabo zadostne količine vehikla, da se doseže končna koncentracija od 0,3 mg/ml do 4 mg/ml enfortumab vedotina.

Razredčena raztopina enfortumab vedotina za odmerjanje je združljiva z vrečkami za intravensko infuzijo iz polivinilklorida (PVC), etil vinil acetata, polielofina, kot je polipropilen (PP), ali s plastenkami za intravensko uporabo iz polietilena (PE), polietilen tereftalata, modificiranega z glikolom, in z infuzijskimi kompleti iz PVC s plastifikatorjem (bis(2-etilheksil) ftalat (DEHP) ali tris(2-etilheksil) trimelitat (TOTM)), PE in z membranami filtrov (velikost por: 0,2–1,2 µm) iz polietersulfona, polivinilidendifluorida ali mešanih estrov celuloze.

9. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Vrečke ne stresajte.
10. Pred uporabo vizualno preglejte infuzijsko vrečko in preverite, ali vsebuje delce ali pa je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Infuzijske vrečke ne uporabite, če opazite delce ali razbarvanost.
11. Morebitne neuporabljene ostanke v vialah z enim odmerkom zavržite.

Dajanje

12. Infundirajte 30 minut prek intravenske cevke. Ne dajajte intravensko s potiskom ali v bolusu.

Ni bilo poročano o nikakršnih nezdržljivostih s pripomočkom za prenos zaprtega sistema iz akrilonitril butadien stirena (ABS), akrila, aktivnega oglja, etilen propilen dien monomera,

metakrilnega ABS, polikarbonata, poliizoprena, polioksimetilena, PP, silikona, nerjavnega jekla ali termoplastičnega elastomera za rekonstituirano raztopino.

13. Po isti infuzijski cevki ne dajajte sočasno še drugih zdravil.
14. Med odmerjanjem se priporoča uporabo linijskih filtrov ali filtrov za brizgalke (velikost odprtine: 0,2–1,2 μm , priporočeni materiali: polietersulfon, poliviniliden fluorid, mešani estri celuloze).

Odstranjevanje

Zdravilo Padcev je za enkratno uporabo.

Neuporabljeni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.