

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Padcev 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Padcev 30 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Padcev 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Padcev 30 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Padcev u kombinaciji s pembrolizumabom indiciran je za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim urotelnim karcinomom koji ispunjavaju uvjete za kemoterapiju koja sadrži platinu.

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

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

Kada se daje u kombinaciji s pembrolizumabom, preporučena doza enfortumab vedotina je 1,25 mg/kg (do najviše 125 mg za bolesnike ≥ 100 kg) primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta 1. i 8. dana svakog 3-tjednog (21-dnevnog) ciklusa do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Preporučena doza pembrolizumaba je 200 mg svaka 3 tjedna ili 400 mg svakih 6 tjedana primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta. Bolesnicima treba primijeniti pembrolizumab nakon enfortumab vedotina, kad se daju isti dan. Dodatne informacije o doziranju pembrolizumaba potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za pembrolizumab.

Tablica 1. Preporučena smanjenja doze enfortumab vedotina zbog nuspojava

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

Prilagodbe doze

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

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze*
Kožne reakcije	Sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili bulozne lezije	Odmah privremeno prekinuti primjenu i uputiti bolesnika specijalistu.
	Potvrđeni SJS ili TEN; stupanj 4 ili rekurentni stupanj 3	Trajno prekinuti primjenu.
	Stupanj 2 i pogoršava se Stupanj 2 uz vrućicu Stupanj 3	• Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1 • Razmotriti upućivanje bolesnika specijalistu • Nastaviti istom razinom doze ili razmisliti o smanjenju doze za jednu razinu doze (vidjeti Tablicu 1)
Hiperglikemija	Glukoza u krvi > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	• Privremeno prekinuti primjenu dok se povišena glukoza u krvi ne poboljša do $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) • Nastaviti liječenje istom razinom doze

Pneumonitis / intersticijska bolest pluća (IBP)	Stupanj 2	Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1, zatim nastaviti istom razinom doze ili razmisliti o smanjenju doze za jednu razinu doze (vidjeti Tablicu 1)
	Stupanj ≥ 3	Trajno prekinuti primjenu.
Periferna neuropatija	Stupanj 2	- Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1 - Kod prve pojave, nastaviti liječenje istom razinom doze - Kod ponovne pojave, privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1, zatim nastaviti liječenje smanjeno za jednu razinu doze (vidjeti Tablicu 1)
	Stupanj ≥ 3	Trajno prekinuti primjenu.

*Toksičnost je stupnjevana prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, verzija 5.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v5.0) prema kojima je stupanj 1 blag, stupanj 2 umjeren, stupanj 3 težak, a stupanj 4 za život opasan.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre [ukupni bilirubin od 1 do $1,5 \times$ gornje granice normale (GGN) i AST bilo koji, ili ukupni bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN]. Enfortumab vedotin procijenjen je samo u ograničenom broju bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Očekuje se da će oštećenje funkcije jetre povećati sistemsku izloženost MMAE-u (citotoksični lijek); stoga je bolesnike potrebo pomno pratiti zbog mogućeg razvoja nuspojava. Zbog premalo podataka u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Kožne reakcije

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

Za enfortumab vedotin su prijavljene blage do umjerene kožne reakcije, pretežno makulopapularni osip. U usporedbi s enfortumab vedotinom kao monoterapijom, stopa incidencije kožnih reakcija povećala se kad se enfortumab vedotin davao u kombinaciji s pembrolizumabom (vidjeti dio 4.8). Teške kožne nuspojave, uključujući SJS i TEN, sa smrtnim ishodom također su zabilježene u bolesnika liječenih enfortumab vedotinom, pretežno tijekom prvog ciklusa liječenja.

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

Pneumonitis / intersticijska bolest pluća (IBP)

U bolesnika liječenih enfortumab vedotinom zabilježen je teški, po život opasni ili pneumonitis/IBP sa smrtnim ishodom. U usporedbi s enfortumab vedotinom kao monoterapijom, stopa incidencije pneumonitisa/IBP-a, uključujući teške događaje, povećala se kad se enfortumab vedotin davao u kombinaciji s pembrolizumabom (vidjeti dio 4.8).

Pratiti bolesnike radi znakova i simptoma koji ukazuju na pneumonitis/IBP kao što su hipoksija, kašalj, dispneja ili intersticijski infiltrati na radiološkim pretragama. Kod događaja stupnja ≥ 2 treba primijeniti kortikosteroide (npr. početna doza 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentnog lijeka praćena postupnim smanjenjem doze). Privremeno prekinuti primjenu lijeka Padcev kod pneumonitisa/IBP-a stupnja 2 i razmisliti o smanjenju doze. Trajno prekinuti primjenu lijeka Padcev kod pneumonitisa/IBP-a stupnja ≥ 3 (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

Hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza (DKA), uključujući događaje sa smrtnim ishodom, zabilježene su u bolesnika sa ili bez prethodne šećerne bolesti, liječenih enfortumab vedotinom (vidjeti dio 4.8). Hiperglikemija je zabilježena češće u bolesnika s prethodnom hiperglikemijom ili visokim indeksom tjelesne mase ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Bolesnici s početnom vrijednosti HbA1c $\geq 8 \%$ bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Potrebno je pratiti razine glukoze u krvi prije doziranja i povremeno tijekom cijelog razdoblja liječenja prema kliničkoj indikaciji u bolesnika sa šećernom bolesti ili hiperglikemijom ili s rizikom od šećerne bolesti ili hiperglikemije. Ako je razina glukoze u krvi povišena $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), potrebno je prekinuti primjenu lijeka Padcev dok glukoza u krvi ne postane $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) i primjereno liječiti (vidjeti dio 4.2).

Ozbiljne infekcije

Ozbiljne infekcije poput sepse ili pneumonije (uključujući smrtno ishode) prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Padcev. Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja zbog moguće pojave ozbiljnih infekcija.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija, pretežno periferna senzorna neuropatija, zabilježena je s enfortumab vedotinom, uključujući reakcije stupnja ≥ 3 (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s prethodno postojećom perifernom neuropatijom stupnja ≥ 2 bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Potrebno je nadzirati bolesnike radi uočavanja simptoma nove ili pogoršanja postojeće periferne neuropatije jer tim bolesnicima može biti potrebna odgoda, smanjenje doze ili trajni prekid primjene enfortumab vedotina (vidjeti Tablicu 1). Potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Padcev kod stupnja ≥ 3 periferne neuropatije (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji oka

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

Ekstravazacija na mjestu infuzije

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

Embrio-fetalna toksičnost i kontracepcija

Trudnice treba obavijestiti o mogućem riziku za plod (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da obave test na trudnoću unutar 7 dana prije početka liječenja enfortumab vedotinom, da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Muškarcima koji se liječe enfortumab vedotinom savjetuje se da ne začnu dijete tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka Padcev.

Informacijski paket za bolesnika

Osoba koja propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Padcev, uključujući kombiniranu terapiju s pembrolizumabom. Bolesnik mora dobiti uputu o lijeku i karticu za bolesnika kod svakog propisivanja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Učinci drugih lijekova na enfortumab vedotin

Inhibitori, supstrati i induktori CYP3A4

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi preporučuje se testiranje na trudnoću unutar 7 dana prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Muškarcima koji se liječe enfortumab vedotinom savjetuje se da ne začnu dijete tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka Padcev.

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Padcevi ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Enfortumab vedotin kao monoterapija

Sigurnost enfortumab vedotina u monoterapiji procijenjena je u 793 bolesnika koji su primili barem jednu dozu enfortumab vedotina 1,25 mg/kg u dva ispitivanja faze 1 (EV-101 i EV-102), tri ispitivanja faze 2 (EV-103, EV-201 i EV-203) i jednom ispitivanju faze 3 (EV-301) (vidjeti Tablicu 3). Bolesnici su bili izloženi enfortumab vedotinu tijekom medijan trajanja od 4,7 mjeseci (raspon: 0,3 do 55,7 mjeseci).

Najčešće nuspojave s enfortumab vedotinom bile su alopecija (47,7%), smanjeni apetit (47,2%), umor (46,8%), proljev (39,1%), periferna senzorna neuropatija (38,5%), mučnina (37,8%), pruritus (33,4%), disgeuzija (30,4%), anemija (29,1%), smanjenje tjelesne težine (25,2%), makulopapularni osip (23,6%), suha koža (21,8%), povraćanje (18,7%), porast aspartat aminotransferaze (17%), hiperglikemija (14,9%), suhoća očiju (12,7%), porast alanin aminotransferaze (12,7%) i osip (11,6%).

Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) bile su proljev (2,1%) i hiperglikemija (2,1%). Dvadeset jedan posto bolesnika trajno je prekinulo liječenje enfortumab vedotinom zbog nuspojava; najčešća nuspojava ($\geq 2\%$) koja je dovela do trajnog prekida primjene doze bila je periferna senzorna neuropatija (4,8%). Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene javile su se u 62% bolesnika; najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su dovele do privremenog prekida primjene bile su periferna senzorna neuropatija (14,8%), umor (7,4%), makulopapularni osip (4%), porast aspartat aminotransferaze (3,4%), porast alanin aminotransferaze (3,2%), anemija (3,2%), hiperglikemija (3,2%), smanjenje broja neutrofila (3%), proljev (2,8%), osip (2,4%) i periferna motorička neuropatija (2,1%). Trideset osam posto bolesnika zahtijevalo je smanjenje doze zbog nuspojava; najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su dovele do smanjenja doze bile su periferna senzorna neuropatija (10,3%), umor (5,3%), makulopapularni osip (4,2%) i smanjeni apetit (2,1%).

Enfortumab vedotin u kombinaciji s pembrolizumabom

Kada se enfortumab vedotin primjenjuje u kombinaciji s pembrolizumabom, prije početka liječenja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za pembrolizumab.

Sigurnost enfortumab vedotina procijenjena je u kombinaciji s pembrolizumabom u 564 bolesnika koji su primili barem jednu dozu enfortumab vedotina 1,25 mg/kg u kombinaciji s pembrolizumabom u jednom ispitivanju faze 2 (EV-103) i jednom ispitivanju faze 3 (EV-302) (vidjeti Tablicu 3). Bolesnici su bili izloženi enfortumab vedotinu u kombinaciji s pembrolizumabom tijekom medijan trajanja od 9,4 mjeseci (raspon: 0,3 do 34,4 mjeseci).

Najčešće nuspojave s enfortumab vedotinom u kombinaciji s pembrolizumabom bile su periferna senzorna neuropatija (53,4%), pruritus (41,1%), umor (40,4%), proljev (39,2%), alopecija (38,5%), makulopapularni osip (36%), smanjenje tjelesne težine (36%), smanjeni apetit (33,9%), mučnina (28,4%), anemija (25,7%), disgeuzija (24,3%), suha koža (18,1%), porast alanin aminotransferaze (16,8%), hiperglikemija (16,7%), porast aspartat aminotransferaze (15,4%), suhoća očiju (14,4%), povraćanje (13,3%), makularni osip (11,3%), hipotireoza (10,5%) i neutropenija (10,1%).

Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) bile su proljev (3%) i pneumonitis (2,3%). Trideset šest posto bolesnika trajno je prekinulo liječenje enfortumab vedotinom zbog nuspojava; najčešća nuspojava ($\geq 2\%$) koja je dovela do prekida bila je periferna senzorna neuropatija (12,2%) i makulopapularni osip (2%).

Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene doze enfortumab vedotina pojavile su se u 72% bolesnika. Najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su dovele do privremenog prekida primjene doze bile su periferna senzorna neuropatija (17%), makulopapularni osip (6,9%), proljev (4,8%), umor (3,7%), pneumonitis (3,7%), hiperglikemija (3,4%), neutropenija (3,2%), porast alanin aminotransferaze (3%), pruritus (2,3%) i anemija (2%).

Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze enfortumab vedotina pojavile su se u 42,4% bolesnika. Najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su dovele do smanjenja doze bile su periferna senzorna neuropatija (9,9%), makulopapularni osip (6,4%), umor (3,2%), proljev (2,3%) i neutropenija (2,1%).

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja enfortumab vedotina kao monoterapije ili u kombinaciji s pembrolizumabom i nuspojave enfortumab vedotina zabilježene tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u ovom dijelu prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave u bolesnika liječenih enfortumab vedotinom

	Monoterapija	U kombinaciji s pembrolizumabom
Infekcije i infestacije		
Često	Sepsa, pneumonija	Sepsa, pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Vrlo često	Anemija	Anemija
Često	Trombocitopenija	Trombocitopenija
Nepoznato ¹	Neutropenija, febrilna neutropenija, smanjeni broj neutrofila	Neutropenija, febrilna neutropenija, smanjeni broj neutrofila
Endokrini poremećaji		
Vrlo često		Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Vrlo često	Hiperglikemija, smanjeni apetit	Hiperglikemija, smanjeni apetit
Nepoznato ¹	Dijabetička ketoacidoza	Dijabetička ketoacidoza
Poremećaji živčanog sustava		
Vrlo često	Periferna senzorna neuropatija, disgeuzija	Periferna senzorna neuropatija, disgeuzija
Često	Periferna neuropatija, periferna motorička neuropatija, periferna senzomotorička neuropatija, parestezija, hipoestezija, poremećaj hoda, mišićna slabost	Periferna motorička neuropatija, periferna senzomotorička neuropatija, parestezija, hipoestezija, poremećaj hoda, mišićna slabost
Manje često	Demijelinizirajuća polineuropatija, polineuropatija, neurotoksičnost, motorička disfunkcija, dizestezija, mišićna atrofija, neuralgija, paraliza peronealnog živca, gubitak osjeta, osjećaj žarenja na koži, osjećaj žarenja	Neurotoksičnost, dizestezija, miastenija gravis, neuralgija, kljenut peronealnog živca, osjećaj žarenja na koži
Poremećaji oka		
Vrlo često	Suhoća očiju	Suhoća očiju
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Vrlo često		Pneumonitis/IBP ²
Često	Pneumonitis/IBP ²	
Poremećaji probavnog sustava		
Vrlo često	Proljev, povraćanje, mučnina	Proljev, povraćanje, mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Vrlo često	Alopecija, svrbež, osip, makulopapularni osip, suha koža	Alopecija, svrbež, makulopapularni osip, suha koža, makularni osip
Često	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, ljuštenje kože, konjunktivitis, bulozni dermatitis, mjehurići, stomatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze, ekcem, eritem, eritematozni osip, makularni osip, papularni osip, pruritični osip, vezikularni osip	Osip, ljuštenje kože, konjunktivitis, bulozni dermatitis, mjehurići, stomatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze, ekcem, eritem, eritematozni osip, papularni osip, pruritični osip, vezikularni osip, multififormni eritem, dermatitis
Manje često	Generalizirani ekfolijativni dermatitis, multififormni eritem, ekfolijativni osip, pemfigoid, makulovezikularni osip, dermatitis, alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, intertrigo, nadražnost kože, zastojni dermatitis, krvavi mjehurići	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, generalizirani ekfolijativni dermatitis, ekfolijativni osip, pemfigoid, kontaktni dermatitis, intertrigo, nadražnost kože, zastojni dermatitis
Nepoznato ¹	Toksična epidermalna nekroliza, hiperpigmentacija kože, promjena boje kože, poremećaj pigmentacije, Stevens-Johnsonov sindrom, nekroza epiderme, simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom	Toksična epidermalna nekroliza, hiperpigmentacija kože, promjena boje kože, poremećaj pigmentacije, Stevens-Johnsonov sindrom, nekroza epiderme, simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Često		Miozitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Vrlo često	Umor	Umor
Često	Ekstravazacija na mjestu infuzije	Ekstravazacija na mjestu infuzije
Pretrage		
Vrlo često	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze, smanjenje tjelesne težine	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze, smanjenje tjelesne težine
Često		Porast lipaze
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		
Često	Reakcija povezana s infuzijom	Reakcija povezana s infuzijom

¹Na temelju globalnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

²Uključuje: sindrom akutnog respiratornog distresa, autoimunu bolest pluća, imunološki posredovanu bolest pluća, intersticijsku bolest pluća, opacitete pluća, organiziranu upalu pluća, pneumonitis, plućnu fibrozu, plućnu toksičnost i sarkoidozu.

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Ukupno 697 bolesnika testirano je na imunogenost na enfortumab vedotin 1,25 mg/kg kod njegove primjene u monoterapiji; potvrđeno je da je 16 bolesnika na početku bilo pozitivno na protutijelo protiv lijeka (engl. *anti-drug antibodies*, ADA), a u bolesnika koji su bili negativni na početku (n = 681), ukupno 24 (3,5%) bilo je pozitivno nakon početka.

Ukupno 490 bolesnika testirano je na imunogenost na enfortumab vedotin nakon primjene enfortumab vedotina u kombinaciji s pembrolizumabom; potvrđeno je da su 24 bolesnika na početku bila pozitivna na ADA, a u bolesnika koji su bili negativni na početku (n = 466), ukupno 14 (3%) bilo je pozitivno nakon početka. Incidencija pojave protutijela protiv enfortumab vedotina tijekom primjene lijeka bila je konzistentna pri procjeni nakon primjene enfortumab vedotina kao monoterapije i nakon primjene u kombinaciji s pembrolizumabom.

Zbog ograničenog broja bolesnika s protutijelima protiv lijeka Padcev, ne mogu se donijeti zaključci u vezi s mogućim učinkom imunogenosti na djelotvornost, sigurnost ili farmakokinetiku.

Kožne reakcije

U kliničkim ispitivanjima enfortumab vedotina kao monoterapije, kožne reakcije zabilježene su u 57% (452) od 793 bolesnika liječena enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Teške (stupanj 3 ili 4) kožne reakcije zabilježene su u 14% (108) bolesnika i većina navedenih reakcija uključivala je makulopapularni osip, stomatitis, eritematozni osip, osip ili izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom. Medijan vremena do pojave teških kožnih reakcija bio je 0,7 mjeseci (raspon: od 0,1 do 8,2 mjeseca). Ozbiljne kožne reakcije javile su se u 4,3% (34) bolesnika. Od bolesnika koji su imali kožne reakcije i za koje su postojali podaci o povlačenju (N = 366), kod 61% potpuno su nestale, kod 24% djelomično su se ublažile, a kod 15% nije bilo poboljšanja u trenutku posljednje procjene. Od 39% bolesnika s ostatnim kožnim reakcijama pri posljednjoj procjeni, 38% ih je imalo događaje stupnja ≥ 2 .

U kliničkim ispitivanjima enfortumab vedotina u kombinaciji s pembrolizumabom, kožne reakcije zabilježene su u 70% (392) od 564 bolesnika, a većina tih kožnih reakcija uključivala je makulopapularni osip, makularni osip i papularni osip. Teške (stupanj 3 ili 4) kožne reakcije zabilježene su u 17% (97) bolesnika (stupanj 3: 16%, stupanj 4: 1%). Medijan vremena do pojave teških kožnih reakcija bio je 1,7 mjeseci (raspon: 0,1 do 17,2 mjeseci). Od bolesnika koji su imali kožne reakcije i za koje su postojali podaci o povlačenju (N = 391), kod 59% potpuno su nestale, kod 30% djelomično su se ublažile, a kod 10% nije bilo poboljšanja u trenutku posljednje procjene. Od 41% bolesnika s ostatnim kožnim reakcijama pri posljednjoj procjeni, 27% ih je imalo događaje stupnja ≥ 2 .

Pneumonitis/IBP

U kliničkim ispitivanjima enfortumab vedotina kao monoterapije, pneumonitis/IBP zabilježen je u 26 (3,3%) od 793 bolesnika liječena enfortumab vedotinom od 1,25 mg/kg. Manje od 1% bolesnika doživjelo je teški (stupanj 3 ili 4) pneumonitis/IBP (stupanj 3: 0,5%, stupanj 4: 0,3%). Pneumonitis/IBP su vodili do ukidanja enfortumab vedotina u 0,5% bolesnika. Nije bilo smrtnih slučajeva od pneumonitisa/IBP-a. Medijan vremena do pojave bilo kojeg stupnja pneumonitisa/IBP-a bio je 2,7 mjeseci (raspon: 0,6 do 6,0 mjeseci), a medijan trajanja za pneumonitis/IBP bio je 1,6 mjeseci (raspon: od 0,1 do 43,0 mjeseca). Od 26 bolesnika koji su imali pneumonitis/IBP, simptomi su se povukli u 8 (30,8 %) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima enfortumab vedotina u kombinaciji s pembrolizumabom, pneumonitis/IBP zabilježen je u 58 (10,3%) od 564 bolesnika. Teški (stupanj 3 ili 4) pneumonitis/IBP zabilježen je u 20 bolesnika (stupanj 3: 3,0%, stupanj 4: 0,5%). Pneumonitis/IBP doveo je do ukidanja enfortumab

vedotina kod 2,1% bolesnika. Kod dva bolesnika došlo je pneumonitisa/IBP-a sa smrtnim ishodom. Medijan vremena do pojave pneumonitisa/IBP-a bilo kojeg stupnja bio je 4 mjeseca (raspon: od 0,3 do 26,2 mjeseca).

Hiperglikemija

U kliničkim ispitivanjima enfortumab vedotina kao monoterapije, hiperglikemija (glukoza u krvi > 13,9 mmol/l) je zabilježena u 17% (133) od 793 bolesnika liječenih enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Ozbiljni događaji hiperglikemije javili su se u 2,5% bolesnika, 7% bolesnika razvilo je tešku (stupanj 3 ili 4) hiperglikemiju i kod 0,3% bolesnika došlo je do događaja sa smrtnim ishodom, po jedan događaj hiperglikemije i dijabetičke ketoacidoze. Incidencija hiperglikemije stupnja 3 – 4 stalno se povećavala u bolesnika s višim indeksom tjelesne mase i u bolesnika s višim početnim hemoglobinom A1C (HbA1c). Medijan vremena do pojave hiperglikemije bio je 0,5 mjeseci (raspon: od 0 do 20,3). Od bolesnika koji su imali hiperglikemiju i za koje su postojali podaci o povlačenju (N = 106), kod 66% potpuno su nestale, kod 19% djelomično su se ublažile, a kod 15% nije bilo poboljšanja u trenutku posljednje procjene. Od 34% bolesnika s ostatnom hiperglikemijom pri posljednjoj procjeni, 64% ih je imalo događaje stupnja ≥ 2 .

Periferna neuropatija

U kliničkim ispitivanjima enfortumab vedotina kao monoterapije, periferna neuropatija zabilježena je u 53% (422) od 793 bolesnika liječenih enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Pet posto bolesnika imalo je tešku (stupanj 3 ili 4) perifernu neuropatiju uključujući senzorne i motoričke događaje. Medijan vremena do pojave periferne neuropatije stupnja ≥ 2 bio je 5 mjeseci (raspon: od 0,1 do 20,2). Od bolesnika koji su imali neuropatiju i za koje su postojali podaci o povlačenju (N = 340), kod 14% potpuno je nestala, kod 46% djelomično se ublažila, a kod 41% nije bilo poboljšanja u trenutku posljednje procjene. Od 86% bolesnika s ostatnom neuropatijom pri posljednjoj procjeni, 51% ih je imalo događaje stupnja ≥ 2 .

Poremećaji oka

U kliničkim ispitivanjima enfortumab vedotina kao monoterapije, 30% bolesnika imalo je suhoću očiju tijekom liječenja enfortumab vedotinom 1,25 mg/kg. Liječenje je privremeno prekinulo 1,5% bolesnika, a 0,1% bolesnika trajno je prekinulo liječenje zbog suhoće očiju. Teška suhoća očiju (stupnja 3) javila se samo u 3 bolesnika (0,4%). Medijan vremena do pojave suhoće očiju bio je 1,7 mjeseci (raspon: od 0 do 30,6 mjeseci).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Enfortumab vedotin u kombinaciji s pembrolizumabom ispitan je kod 173 bolesnika < 65 godina i 391 bolesnika ≥ 65 godina. Općenito, učestalost nuspojava bila je viša u bolesnika ≥ 65 godina starosti u usporedbi s bolesnicima < 65 godina starosti, posebno za ozbiljne nuspojave (56,3 % i 35,3 %) i za događaje $\geq$ stupnja 3 (80,3 % i 64,2 %), slično opažanjima s kemoterapijskim komparatorom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, drugi antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FX13

Mehanizam djelovanja

Enfortumab vedotin je konjugat lijeka i protutijela (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) koji cilja nektin-4, adhezijski protein koji se nalazi na površini stanica urotelnog karcinoma. Sastoji se od potpuno ljudskog IgG1 kapa protutijela konjugiranog sa sredstvom za narušavanje mikrotubula MMAE putem poveznice maleimidokaproil-valin-citrulin koja se može odcijepiti proteazom. Neklinički podaci ukazuju da djelovanje enfortumab vedotina protiv karcinoma nastaje zbog vezivanja ADC-a na stanice koje eksprimiraju nektin-4, nakon čega slijedi internalizacija kompleksa ADC-nektin-4 i oslobađanje MMAE-a proteolitičkim cijepanjem. Oslobađanje MMAE-a narušava mrežu mikrotubula unutar stanice, nakon čega izaziva zastoj staničnog ciklusa, dovodi do apoptoze i imunogene stanične smrti. MMAE, oslobođen iz stanica koje cilja enfortumab vedotin, može difuzijom ući u obližnje stanice s niskom ekspresijom nektina-4, što rezultira citotoksičnom staničnom smrti. Kombinacija enfortumab vedotina s inhibitorima PD-1 (engl. *programmed death 1*) receptora rezultira pojačanom antitumorskom aktivnošću, što je u skladu s komplementarnim mehanizmima MMAE-om izazvane stanične citotoksičnosti i izazivanja imunogene stanične smrti, uz pojačavanje imunološke funkcije inhibicijom PD-1.

Elektrofiziologija srca

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Enfortumab vedotin u kombinaciji s pembrolizumabom

Prethodno neliječeni lokalno uznapredovali ili metastatski urotelni karcinom

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Djelotvornost lijeka Padcev u kombinaciji s pembrolizumabom procijenjena je u ispitivanju EV-302 (KEYNOTE-A39), otvorenom, randomiziranom multicentričnom ispitivanju faze 3 koje je uključivalo 886 bolesnika s neresektibilnim ili metastatskim urotelnim karcinomom koji nisu prethodno primili sistemsku terapiju za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Bolesnici koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju ili bolesnici koji su primili adjuvantnu kemoterapiju nakon cistektomije bili su uključeni u ispitivanje ako je povrat bolesti bio > 12 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnici su smatrani nepogodnima za cisplatin ako su ispunili barem jedan od sljedećih kriterija: brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) između 30 – 59 ml/min, procjena funkcionalnog stanja prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative*

Oncology Group, ECOG) od ≥ 2 , gubitak sluha stupnja ≥ 2 ili zatajenje srca klase III prema Njujorskom udruženju za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA).

Bolesnici su bili randomizirani 1:1 za primanje enfortumab vedotina u kombinaciji s pembrolizumabom (skupina A) ili gemcitabina i kemoterapije koja sadrži platinu (cisplatin ili karboplatin) (skupina B). Bolesnici u skupini A primali su enfortumab vedotin 1,25 mg/kg u obliku intravenske infuzije tijekom 30 minuta 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa i pembrolizumab 200 mg 1. dana 21-dnevnog ciklusa, približno 30 minuta nakon enfortumab vedotina. Bolesnici u skupini B primali su gemcitabin 1000 mg/m² 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa uz cisplatin 70 mg/m² ili karboplatin (AUC = 4,5 ili 5 mg/ml/min prema lokalnim smjernicama) 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Liječenje je nastavljeno do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili završetka maksimalnog broja ciklusa liječenja (kemoterapija, 6 ciklusa; pembrolizumab, 35 ciklusa; enfortumab vedotin, nije postavljen maksimum).

Bolesnici randomizirani u skupinu za primanje gemcitabina i kemoterapije na temelju platine smjeli su primati imunoterapiju održavanja (npr. avelumab). Randomizacija je stratificirana prema pogodnosti za cisplatin (pogodni i nepogodni), ekspresiji PD-L1 (engl. *programmed death ligand 1*) (CPS ≥ 10 u odnosu na CPS < 10) i prisutnosti metastaza na jetri (postojanje ili nepostojanje). Utvrđivanje ekspresije PD-L1 temeljilo se na primjeni kompleta PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su imali aktivne metastaze u SŽS-u, senzornu ili motoričku neuropatiju $\geq$ stupnja 2, nekontrolirani dijabetes definiran kao hemoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ ili HbA1c $\geq 7\%$ s povezanim simptomima dijabetesa, autoimunu bolest ili zdravstveno stanje koje je zahtijevalo imunosupresiju, pneumonitis ili druge oblike intersticijske bolesti pluća.

Medijan dobi bio je 69 godina (raspon: od 22 do 91); 77% su bili muškarci, a većinu bolesnika činili su bijelci (67%) ili Azijci (22%). Bolesnici su imali početnu ocjenu funkcionalnog stanja prema ECOG ljestvici od 0 (49%), 1 (47%) ili 2 (3%). Četrdeset sedam posto bolesnika imalo je dokumentirani početni HbA1c $< 5,7\%$. Na početku 95% bolesnika imalo je metastatski urotelni karcinom, a 5% bolesnika imalo je neresektabilni urotelni karcinom. Sedamdeset dva posto bolesnika imalo je visceralne metastaze na početku, uključujući 22% s metastazama jetre. Osamdeset pet posto bolesnika imalo je histologiju urotelnog karcinoma (UC), 6% imalo je UC miješane skvamozne diferencijacije, a 2% imalo je UC miješanih drugih histoloških varijanti. Četrdeset šest posto bolesnika nije bilo pogodno za cisplatin, a 54% je bilo pogodno za cisplatin u trenutku randomizacije. Od 877 testiranih bolesnika koji su imali tkivo koje se može procijeniti na ekspresiju PD-L1, 58% bolesnika imalo je tumore koji su izražavali PD-L1 uz CPS ≥ 10 , a 42% imalo je tumore koji su izražavali PD-L1 uz CPS < 10 . Medijan vremena praćenja u ovom ispitivanju bio je 17,3 mjeseci (raspon: od 0,3 do 37,2).

Mjere primarnog ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS), prema zaslijepljenoj neovisnoj središnjoj ocjeni (engl. *blinded independent central review*, BICR) na temelju kriterija za procjenu odgovora solidnih tumora na liječenje (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST) verzija 1.1. Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost uključivale su objektivnu stopu odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema procjeni BICR-a, u skladu s kriterijima RECIST v1.1.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajna poboljšanja OS-a, PFS-a i ORR-a za bolesnike randomizirane na enfortumab vedotin u kombinaciji s pembrolizumabom u usporedbi s gemcitabinom i kemoterapijom koja sadrži platinu.

Tablica 4, slike 1 i 2 sažeto prikazuju rezultate djelotvornosti za EV-302.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za EV-302

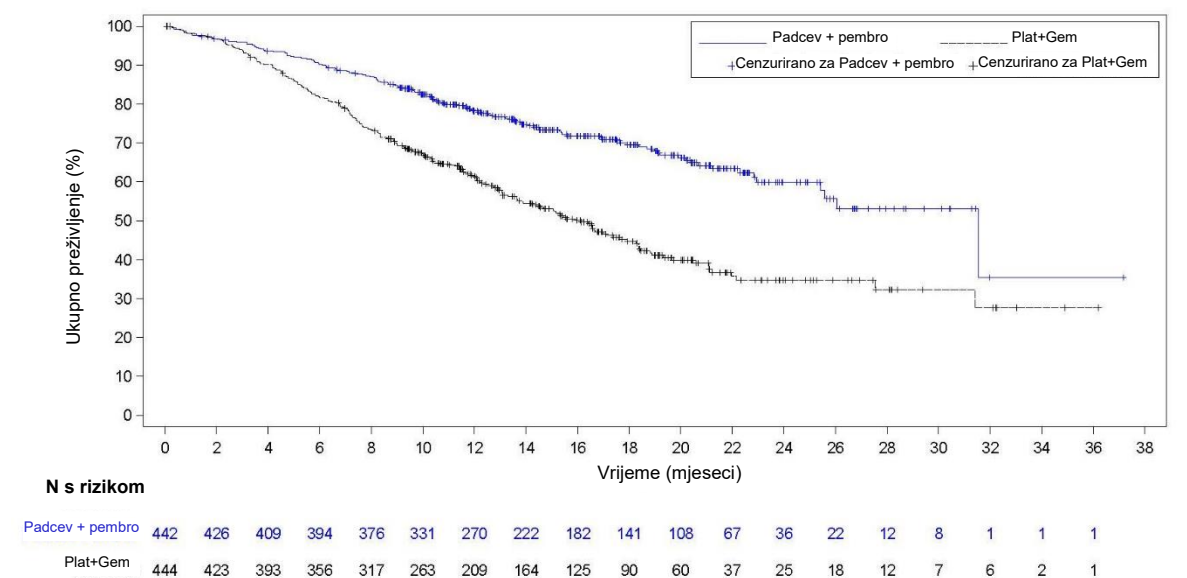
Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za EV-S62

Mjera ishoda	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabin + platina n = 444
Ukupno preživljenje		
Broj (%) bolesnika s događajima	133 (30,1)	226 (50,9)
Medijan u mjesecima (95%-tni CI) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Omjer hazarda ^b (95%-tni CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
dvostrana p-vrijednost ^c	< 0,00001	
Preživljenje bez progresije^d		
Broj (%) bolesnika s događajima	223 (50,5)	307 (69,1)
Medijan u mjesecima (95%-tni CI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Omjer hazarda ^b (95%-tni CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
dvostrana p-vrijednost ^c	< 0,00001	
Stopa objektivnog odgovora (potpuni odgovor + djelomični odgovor)^{d,f}		
Potvrđena stopa objektivnog odgovora (%) (95%-tni CI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
dvostrana p-vrijednost ^g	<0,00001	
Trajanje odgovora^{d,f}		
Medijan u mjesecima (95%-tni CI) ^a	NP (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

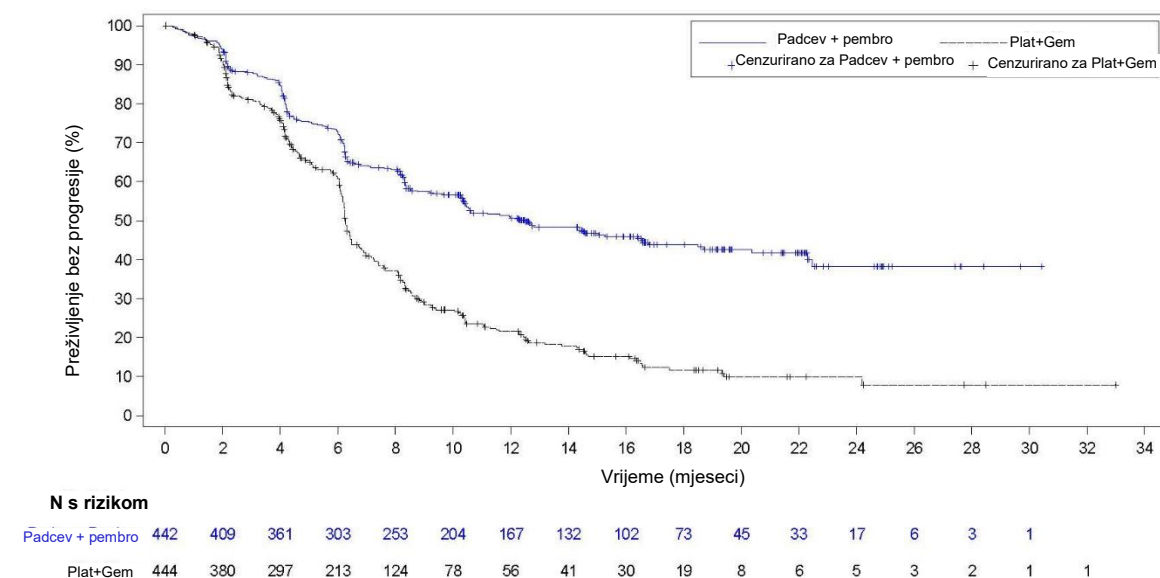
NP = nije postignuto.

- Na temelju komplementarne metode transformacije log-log (Collett, 1994.).
- Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 daje prednost skupini koja je primala enfortumab vedotin u kombinaciji s pembrolizumabom.
- Na temelju stratificiranog log-rank testa.
- Procjenjuje se na temelju BICR-a primjenom kriterija RECIST v1.1.
- Na temelju Clopper-Pearsonove metode (Clopper 1934.).
- Uključuje samo bolesnike s mjerljivom bolešću na početku (n=437 za enfortumab vedotin u kombinaciji s pembrolizumabom, n = 441 za gemcitabin i platinu). Trajanje odgovora procijenjeno je za ispitanike s odgovorom.
- Na temelju Cochran-Mantel-Haenszel testa stratificiranog prema ekspresiji PD-L1, podobnosti za cisplatin i metastazama u jetri.

Slika 1. Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja, EV-302



Slika 2. Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije, EV-302



Prethodno liječeni lokalno uznapredovali ili metastatski urotelni karcinom

EV-301

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

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

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

Tablica 5 prikazuje rezultate djelotvornosti za ispitivanje EV-301, nakon medijana vremena praćenja od 11,1 mjeseci (95 % CI: od 10,6 do 11,6)

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u EV-301

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u EV-301		
Mjera ishoda	Padcev n = 301	Kemoterapija n = 307
Ukupno preživljenje		
Broj (%) bolesnika s događajima	134 (44,5)	167 (54,4)
Medijan u mjesecima (95%-tni CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
jednostrana p-vrijednost	0,00142*	
Preživljenje bez progresije bolesti [†]		
Broj (%) bolesnika s događajima	201 (66,8)	231 (75,2)
Medijan u mjesecima (95%-tni CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Omjer hazarda (95%-tni CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
jednostrana p-vrijednost	< 0,00001 [‡]	
Stopa objektivnog odgovora (potpuni odgovor + djelomični odgovor) [†]		
ORR (%) (95%-tni CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
jednostrana p-vrijednost	< 0,001 [§]	
Stopa potpunog odgovora (%)	4,9	2,7
Stopa djelomičnog odgovora (%)	35,8	15,2
Trajanje odgovora kod ispitanika s odgovorom		
Medijan u mjesecima (95%-tni CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

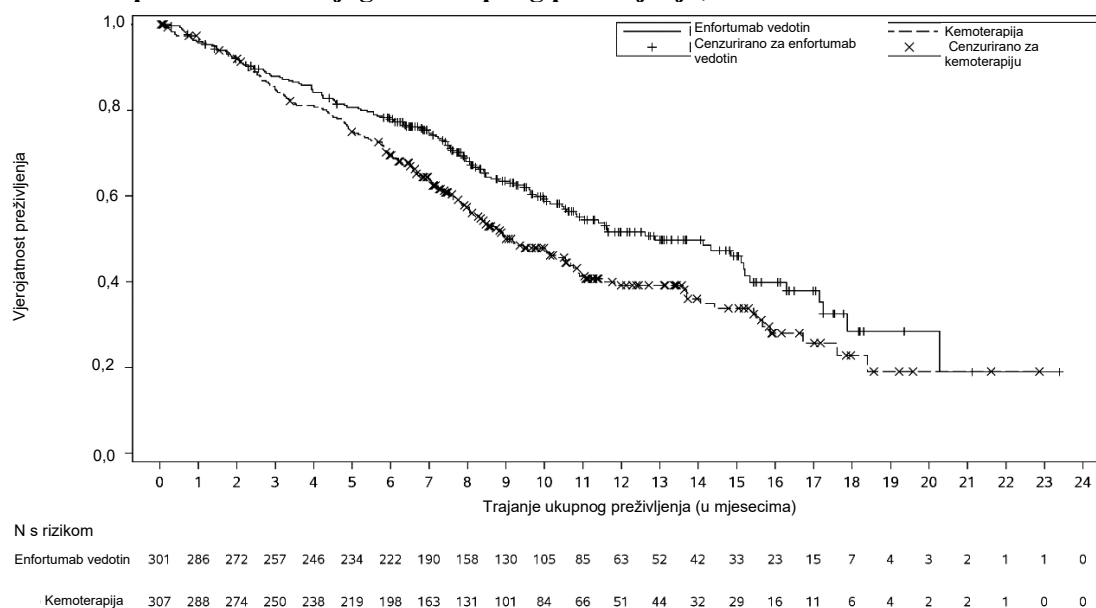
*unaprijed određena granica djelotvornosti = 0,00679, jednostrana (prilagođena za zabilježeni 301 smrtni slučaj)

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

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

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

Slika 3. Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja, EV-301



Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Izlučivanje

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Rasa i spol

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju analize populacijske farmakokinetike korištenjem podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s metastatskim urotelnim karcinomom, nije bilo značajnih razlika u izloženosti ADC-u, a porast prosječnih koncentracija nekonjugiranog MMAE-a bio je 37% i 16% u bolesnika s prethodno liječenim i neliječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom, s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od 1 do $1,5 \times \text{GGN}$ i bilo koji AST, ili ukupni bilirubin $\leq \text{GGN}$ i $\text{AST} > \text{GGN}$) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. Enfortumab vedotin je ispitivan samo na ograničenom broju bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ($n = 5$) ili teškim oštećenjem funkcije jetre ($n = 1$). Učinak umjerenog ili teškog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 1,5 \times \text{GGN}$ i bilo koji AST) ili transplantacije jetre na farmakokinetiku ADC-a ili nekonjugiranog MMAE-a nije poznat.

Predviđanja fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modeliranja

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

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

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

In vitro ispitivanja

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

Nisu provedena posebna neklinička ispitivanja sigurnosti s enfortumab vedotinom u kombinaciji s pembrolizumabom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine.

Rekonstituirana otopina u bočici

S mikrobiološkog gledišta, nakon rekonstitucije, otopinu iz jedne ili više bočica treba odmah dodati u infuzijsku vrećicu. Ako se ne primijene odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe rekonstituiranih bočica odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne zamrzavati.

Razrijeđena otopina za primjenu doze u infuzijskoj vrećici

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Bočica od stakla tipa I od 10 ml sa sivim čepom od bromobutilne gume i zelenim aluminijskim prstenom od 20 mm sa zelenom kapicom. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

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

Bočica od stakla tipa I od 10 ml sa sivim čepom od bromobutilne gume i srebrnim aluminijskim prstenom od 20 mm sa žutom kapicom. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu i primjenu

Rekonstitucija u jednodoznoj bočici

1. Slijedite postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje lijekova protiv raka.
2. Primijenite prikladnu aseptičku tehniku za rekonstituciju i pripremu otopina za primjenu doze.
3. Izračunajte preporučenu dozu na temelju tjelesne težine bolesnika kako biste odredili broj i jačinu (20 mg ili 30 mg) potrebnih bočica.
4. Rekonstituirajte svaku bočicu na sljedeći način i, ako je moguće, usmjerite mlaz sterilne vode za injekcije duž stijenki bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak:

- a. Bočica od 20 mg: Dodajte 2,3 ml sterilne vode za injekcije, čime se dobiva 10 mg/ml enfortumab vedotina.
- b. Bočica od 30 mg: Dodajte 3,3 ml sterilne vode za injekcije, čime se dobiva 10 mg/ml enfortumab vedotina.
5. Polako vrtite svaku bočicu dok se sadržaj potpuno ne otopi. Ostavite rekonstituirane bočice da se slegnu najmanje 1 minutu dok mjehurići ne nestanu. Ne tresti bočicu. Ne izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti.
6. Vizualno pregledajte otopinu da nema stranih čestica ili promjene boje. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez vidljivih čestica. Bacite sve bočice s vidljivim česticama ili promjenom boje.

Razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici

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

Razrijeđena otopina za primjenu doze enfortumab vedotina kompatibilna je s intravenskim infuzijskim vrećicama koje se sastoje od poli(vinilklorida) (PVC), etilvinilacetata, poliolefina poput polipropilena (PP) ili i.v. boca koje se sastoje od polietilena (PE), glikolom modificiranog poli(etilen-tereftalata) i infuzijskih kompleta koji se sastoje od PVC-a s plastifikatorom (di-2-etilheksilftalatom (DEHP) ili tris(2-etilheksil)trimelitatom (TOTM)), PE i s membranama za filtriranje (veličina pora: 0,2 – 1,2 µm) koje se sastoje od poli(etersulfona), poli(vinilidendifluorida), ili miješanih estera celuloze.

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

Primjena

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

Nisu zapažene inkompatibilnosti s medicinskim proizvodom zatvorenog sustava za prijenos koji se sastoji od akrilonitril-butadien-stirena (ABS), akrila, aktivnog ugljena, etilen-propilen-dien monomera, metakrilata ABS, polikarbonata, poliiizoprena, poli(oksimetilena), PP, silikona, nehrđajućeg čelika, termoplastičnog elastomera za rekonstituiranu otopinu.

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

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemska

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

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

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Švicarska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

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

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

Informacijski paket za bolesnika:

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

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži histidin, histidinklorid hidrat, trehalozu dihidrat i polisorbat 20

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

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

EU1/21/1615/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

10 mg/ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži histidin, histidinklorid hidrat, trehalozu dihidrat i polisorbat 20

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

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

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

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

EU1/21/1615/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

10 mg/ml

6. DRUGO

KARTICA ZA BOLESNIKA

PADCEV

(enfortumab vedotin)

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

VAŽNE SIGURNOSNE INFORMACIJE ZA BOLESNIKE

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

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

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

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

VAŽNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

- Ovaj se bolesnik liječi lijekom Padcev (enfortumab vedotin), koji može uzrokovati teške kožne reakcije, uključujući SJS i TEN (pretežno tijekom prvog ciklusa liječenja).
- Simptomi uključuju osip ili svrbež koji se i dalje pogoršava ili se vraća nakon liječenja, mjehuriće na koži ili ljuštenje kože, bolne ranice ili čireve u ustima ili nosu, grlu ili području genitalija, vrućicu ili simptome nalik gripi ili natečene limfne čvorove.
- Vrućica ili simptomi nalik gripi mogu biti prvi znak kožne reakcije. Bolesnike treba nadzirati počevši od prvog ciklusa i tijekom cijelog liječenja radi uočavanja kožnih reakcija. Kod blagih do umjerenih kožnih reakcija može se razmotriti primjena topikalnih kortikosteroida/antihistaminika.
- Posumnja li se na SJS ili TEN ili se pojave bulozne lezije, potrebno je **odmah** privremeno prekinuti liječenje i uputiti bolesnika specijalistu; histološka potvrda od presudne je važnosti za rano prepoznavanje jer dijagnoza i intervencija mogu poboljšati prognozu.
- Ako se pojave SJS ili TEN, kožne reakcije stupnja 4 ili rekurentne kožne reakcije stupnja 3, potrebno je trajno obustaviti liječenje.
- Kod kožnih reakcija stupnja 2 koje su praćene vrućicom ili se pogoršavaju te kožnih reakcija stupnja 3 potrebno je prekinuti liječenje dok se one ne ublaže do stupnja ≤ 1 , a zatim nastaviti liječenje istom razinom doze ili razmotriti smanjivanje doze za jednu razinu; razmotrite upućivanje bolesnika specijalistu.

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

Moje ime: _____

Moj kontaktni broj: _____

Kontakt u hitnom slučaju: _____

Telefonski broj kontakta u hitnom slučaju: _____

Ime hematologa/onkologa/onkološke medicinske sestre: _____

Kontaktni broj: _____

Kontaktni broj izvan radnog vremena: _____

Naziv bolnice u kojoj se liječim: _____

Kontaktni broj bolnice: _____

Datum početka liječenja lijekom PADCEV: _____

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Padcev i za što se koristi

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

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

Padcev, kada se koristi sam, daje se osobama koje su primale lijek za imunoterapiju i koje su također primale kemoterapijski lijek koji sadrži platinu.

Ovaj lijek se može davati u kombinaciji s pembrolizumabom. Važno je da pročitate uputu o lijeku i za taj drugi lijek. Ako imate pitanja, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Padcev

Ne smijete primiti Padcev

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se odmah svom liječniku ako:

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

- to mogu biti znakovi teške kožne reakcije koja se može dogoditi tijekom primanja ovog lijeka, posebno tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. Kožne reakcije mogu se javiti u više bolesnika kada se ovaj lijek daje s pembrolizumabom. Ako se to dogodi, liječnik će Vas nadzirati i može Vam dati lijek za liječenje Vašeg stanja kože. Ona ili on mogu pauzirati liječenje dok se simptomi ne smanje. Ako Vam se kožna reakcija pogorša, Vaš liječnik možda prekine liječenje. Ove se informacije navode i u Kartici za bolesnika, koja se nalazi u pakiranju lijeka. Važno je da tu Karticu nosite sa sobom i pokažete je svakom zdravstvenom radniku kojega posjetite.
- imate bilo kakve simptome visokog šećera u krvi, uključujući često mokrenje, povećanu žeđ, zamagljen vid, smetenost, omamljenost, gubitak apetita, voćni miris daha, mučninu, povraćanje ili bol u trbuhu. Tijekom liječenja možete razviti povišeni šećer u krvi.
- imate problema s plućima (pneumonitis / intersticijska bolest pluća) ili ako imate nove simptome ili pogoršanje postojećih simptoma, uključujući poteškoće s disanjem, nedostatak zraka ili kašalj. Ti problemi s plućima mogu se javiti češće kad se ovaj lijek daje s pembrolizumabom. Ako se to dogodi, Vaš liječnik može pauzirati liječenje dok se simptomi ne ublaže ili smanjiti Vašu dozu. Ako Vam se simptomi pogoršaju, Vaš liječnik možda prekine liječenje.
- imate ili mislite da imate infekciju. Neke infekcije mogu biti ozbiljne i opasne po život.
- imate bilo kakve simptome živčanih problema (neuropatija) kao što su utrnulost, trnci ili osjećaj trnaca u rukama ili nogama ili slabost mišića. Ako se to pojavi, Vaš liječnik može pauzirati liječenje dok se simptomi ne ublaže ili smanjiti Vašu dozu. Ako Vam se simptomi pogoršaju, Vaš liječnik možda prekine liječenje.
- imate problema s očima poput suhoće očiju tijekom liječenja. Tijekom primanja lijeka Padcev možete razviti probleme suhoće očiju.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Padcev

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

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

Trudnoća, dojenje i plodnost

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

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

Ako ste žena u reproduktivnoj dobi koja počinje primati ovaj lijek, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Padcev.

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

Muškarcima koji se liječe ovim lijekom preporučuje se zamrznuti i pohraniti uzorke sperme prije liječenja. Muškarcima se savjetuje da ne začnu dijete tijekom liječenja ovim lijekom i najmanje 4 mjeseca nakon primanja posljednje doze lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

3. Kako se Padcev primjenjuje

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

Koliko ćete lijeka Padcev primiti

Kada se upotrebljava sam, preporučena doza ovog lijeka je 1,25 mg/kg 1., 8. i 15. dana svakih 28 dana. Kada se upotrebljava s pembrolizumabom, preporučena doza ovog lijeka je 1,25 mg/kg 1. i 8. dana svakih 21 dan. Vaš liječnik će odlučiti koliko Vam liječenja treba.

Kako ćete primiti lijek Padcev

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

Ako ste propustili dozu lijeka Padcev

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

Ako prestanete primati lijek Padcev

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

4. Moguće nuspojave

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

Neke moguće nuspojave mogu biti ozbiljne:

- **kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i drugi teški osipi kao što su simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom).** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova teške kožne reakcije: osip ili svrbež koji se i dalje pogoršava ili se vraća nakon liječenja, mjehuriće ili ljuštenje kože, bolne rane ili čireve u ustima ili nosu, grlu ili području genitalija, vrućicu ili simptome nalik gripi ili natečene limfne čvorove (učestalost nepoznata).
- **visoki šećer u krvi (hiperglikemija).** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate simptome visokog šećera u krvi, uključujući: često mokrenje, povećanu žeđ, zamagljen vid, smetenost, omamljenost, gubitak apetita, voćni miris daha, mučninu, povraćanje ili bol u trbuhu (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- **ozbiljna komplikacija dijabetesa s visokim razinama ketona u krvi koji mogu učiniti krv kiselijom (dijabetička ketoacidoza)** (učestalost nepoznata)
- **problemi s plućima (pneumonitis / intersticijska bolest pluća).** Odmah obavijestite svog liječnika ako imate nove simptome ili pogoršanje postojećih simptoma, uključujući poteškoće s disanjem, nedostatak zraka ili kašalj (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

- **problemi sa živcima (periferna neuropatija) kao što su motorička neuropatija, senzomotorička neuropatija, parestezija, hipoestezija i mišićna slabost).** Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi utrnulost, trnci ili osjećaj trnaca u rukama ili nogama ili slabost mišića (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- **curenje lijeka Padcev iz vene u tkiva oko mjesta infuzije (ekstravazacija).** Odmah obavijestite svog liječnika ili zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakvo crvenilo, oticanje, svrbež ili nelagodu na mjestu infuzije. Ako lijek Padcev procuri s mjesta injekcije ili iz vene u obližnju kožu ili tkiva, može izazvati reakciju na mjestu infuzije. Te se reakcije mogu javiti odmah nakon primanja infuzije, ali ponekad se mogu dogoditi i nekoliko dana nakon infuzije (može se javiti u do 1 na 10 osoba).
- **ozbiljna infekcija (sepsa) kada bakterije i njihovi toksini cirkuliraju u krvi što dovodi do oštećenja organa** (može se javiti u do 1 na 10 osoba)
- **infekcija pluća (upala pluća [pneumonija])** (može se javiti u do 1 na 10 osoba)
- **reakcija povezana s infuzijom**
Lijekovi ove vrste (monoklonska protutijela) mogu uzrokovati reakcije povezane s infuzijom kao što su:
 - niski krvni tlak
 - oticanje jezika
 - otežano disanje (dispneja)
 - vrućica
 - zimica
 - crvenilo kože (naleti crvenila)
 - svrbež
 - osip
 - povraćanje
 - opće loše osjećanje (malaksalost)
- Općenito ove vrste reakcija javljaju se u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon završetka infuzije. Međutim, mogu se razviti više od nekoliko sati nakon završetka infuzije, ali to nije uobičajeno. Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti u do 1 na 10 osoba.

Druge moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave prijavljene su za Padcev kad se koristi sam:

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

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

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- neuobičajeno hodanje (poremećaj hoda)
- crvenilo očiju
- koprivnjača na koži
- crvenilo kože
- upaljene, ispucale i grube mrlje kože koje svrbe
- crvenilo i trnci na dlanovima ili tabanima
- ljuštenje kože
- vrijed u ustima
- osip sa popratnim simptomima: svrbež, crvenilo, crvene izbočine ili crvene mrlje na koži, mjehurići ispunjeni tekućinom, veliki mjehurići, oštećenja kože
- niske razine krvnih pločica (trombocita), što može dovesti do krvarenja i stvaranja modrica (trombocitopenija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

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

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- niski broj bijelih krvnih stanica s vrućicom ili bez nje
- promjena boje kože ili neuobičajeno tamnjenje kože (hiperpigmentacija kože, promjena boje kože,
- poremećaj pigmentacije)

Sljedeće nuspojave su prijavljene za Padcev u kombinaciji s pembrolizumabom:

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

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

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- neuobičajeno hodanje (poremećaj hoda)
- crvenilo očiju
- koprivnjača na koži
- crvenilo kože
- osip
- upaljene, ispucale i grube mrlje kože koje svrbe
- crvenilo i trnci na dlanovima ili tabanima
- ljuštenje kože
- vrijed u ustima
- osip s popratnim simptomima: mrlje koje izgledaju kao male mete, svrbež, crvenilo, crvene izbočine ili crvene mrlje na koži, mjehurići ispunjeni tekućinom, veliki mjehurići, oštećenja kože
- porast lipaze (krvna pretraga kojom se provjerava stanje gušterače)
- upala mišića (miozitis)
- niske razine krvnih pločica (trombocita), što može dovesti do krvarenja i stvaranja modrica (trombocitopenija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- nadraženosť kože
- osjećaj žarenja na koži
- problemi koji utječu na funkciju živaca i uzrokuju čudne osjete ili probleme s kretanjem
- alergijska reakcija na koži
- osip s popratnim simptomima: ljuštenje kože, ravni mjehurići ispunjeni tekućinom
- ljuštenje kože po cijelom tijelu
- upala u kožnim naborima uključujući prepone
- mjehurići ili oštećenja nalik mjehurićima na koži
- upala ili svrbež koji se pojavljuju samo na nogama i stopalima

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- niski broj bijelih krvnih stanica s vrućicom ili bez nje
- promjena boje ili neuobičajeno tamnjenje kože (hiperpigmentacija kože, promjena boje kože,
- poremećaj pigmentacije)

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Padcev

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Padcev sadrži

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

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

Kako Padcev izgleda i sadržaj pakiranja

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irska

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
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

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
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

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

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

Upute za pripremu i primjenu

Rekonstitucija u jednodoznoj bočici

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

Razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici

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

Razrijeđena otopina za primjenu doze enfortumab vedotina kompatibilna je s intravenskim infuzijskim vrećicama koje se sastoje od poli(vinilklorida) (PVC), etilvinilacetata, poliolefina poput polipropilena (PP) ili i.v. boca koje se sastoje od polietilena (PE), glikolom modificiranog poli(etilen-tereftalata) i infuzijskih kompleta koji se sastoje od PVC-a s plastifikatorom (di-2-etilheksilftalatom (DEHP) ili tris(2-etilheksil)trimelitatom (TOTM)), PE i s membranama za filtriranje (veličina pora: 0,2 – 1,2 µm) koje se sastoje od poli(etersulfona), poli(vinilidendifluorida), ili miješanih estera celuloze.

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

Primjena

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

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

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

Zbrinjavanje

Padcev je samo za jednokratnu upotrebu.

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

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za enfortumab vedotin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o pneumoniji iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost i pozitivan *de-challenge*, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između enfortumab vedotina i pneumonije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže enfortumab vedotin trebaju biti izmijenjene u skladu s tim.

S obzirom na dostupne podatke o trombocitopeniji iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost i pozitivan *de-challenge*, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između enfortumab vedotina i trombocitopenije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže enfortumab vedotin trebaju biti izmijenjene u skladu s tim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za enfortumab vedotin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) enfortumab vedotin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.