I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

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

Feloldást követően az oldat 10 mg enfortumab vedotint tartalmaz milliliterenként.

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

Ismert hatású segédanyag

0,40 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 20 mg-os adagonként.
0,60 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 30 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Izominvazív hólyagcarcinoma (MIBC)

A Padcev pembrolizumabbal kombinációban, neoadjuváns kezelésként alkalmazva, és radikális cisztektómiát követően adjuváns kezelésként folytatva, olyan reszekábilis izominvazív hólyagcarcinomában (MIBC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

Nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális carcinoma

A Padcev, pembrolizumabbal kombinációban olyan nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akik platinaalapú kemoterápiás kezelésre alkalmasak.

Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális carcinoma

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Padcev-kezelés daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell elindítania és felügyelnie. A kezelés megkezdése előtt a megfelelő vénás hozzáférés biztosítása szükséges (lásd 4.4 pont).

Adagolás

1. táblázat – Az enfortumab vedotin ajánlott dózisa pembrolizumabbal kombinációban*

Javallat	**Az enfortumab vedotin ajánlott dózisa**	**A kezelés időtartama**
Neoadjuváns és adjuváns izominvazív hólyagcarcinoma (MIBC)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg (legfeljebb 125 mg a ≥ 100 kg testtömegű betegek esetében) a 21 napos ciklus 1. és 8. napján.	Ciszplatin-kezelésre alkalmas betegek Neoadjuváns: 4 ciklus vagy a betegség progressziójáig, amely kizárja a kuratív céllal végzett radikális cisztektómiát, vagy elfogadhatatlan toxicitásig. Adjuváns: 5 ciklus vagy a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig. Ciszplatin-kezelésre nem alkalmas betegek Neoadjuváns: 3 ciklus vagy a betegség progressziójáig, amely kizárja a kuratív céllal végzett radikális cisztektómiát, vagy elfogadhatatlan toxicitásig. Adjuváns: 6 ciklus vagy a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.
Nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális carcinoma	Enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg (legfeljebb 125 mg a ≥ 100 kg testtömegű betegek esetében) a 21 napos ciklus 1. és 8. napján.	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

*A pembrolizumabot az enfortumab vedotin alkalmazása után kell alkalmazni, amennyiben ugyanazon a napon kerülnek beadásra. A pembrolizumab adagolására vonatkozó további információkat lásd a pembrolizumab alkalmazási előírásában.

2. táblázat – Az enfortumab vedotin ajánlott dózisa monoterápiában

Javallat	**Az enfortumab vedotin ajánlott dózisa**	**A kezelés időtartama**
Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális carcinoma	Enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg (legfeljebb 125 mg a ≥ 100 kg testtömegű betegek esetében) a 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján.	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

3. táblázat – Az enfortumab vedotin javasolt dóziscsökkentései mellékhatások esetén

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

Dózismódosítások

4. táblázat – Az enfortumab vedotin dózisának felfüggesztése, csökkentése és a kezelés leállítása

Mellékhatás	**Súlyosság***	**Dózismódosítás***
Bőrreakciók	Gyanított Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxikus epidermalis nekrolízis (TEN) vagy bullosus léziók	A kezelést azonnal fel kell függeszteni, és a beteget megfelelő szakorvoshoz kell beutalni.
	Igazolt SJS vagy TEN; 4-es vagy rekurrens 3-as fokozatú	A kezelést véglegesen le kell állítani.
	Romló 2-es fokozatú Lázzal társult 2-es fokozatú 3-as fokozatú	• A kezelést fel kell függeszteni a ≤ 1-es fokozat eléréséig. • Megfontolandó a megfelelő szakorvoshoz történő beutalás. • Azonos dózisszinten folytatható a kezelés, vagy megfontolandó a dózis egy dózisszinttel való csökkentése (lásd 3. táblázat).
Hyperglykaemia	Vércukorszint > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	• Fel kell függeszteni, amíg az emelkedett vércukorszint el nem éri a ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl) értéket. • A kezelést azonos dózisszinten kell folytatni.
Pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség (ILD)	2-es fokozatú	• Fel kell függeszteni a ≤ 1-es fokozat eléréséig, majd azonos dózisszinten folytatható a kezelés, vagy megfontolandó a dózis egy dózisszinttel való csökkentése (lásd 3. táblázat).
	≥ 3-as fokozatú	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Perifériás neuropathia	2-es fokozatú	• Fel kell függeszteni a ≤ 1-es fokozat eléréséig. • Első előfordulás esetén a kezelést azonos dózisszinten kell folytatni. • Ismétlődő előfordulás esetén a kezelést fel kell függeszteni a ≤ 1-es fokozat eléréséig, majd egy dózisszinttel csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 3. táblázat).
	≥ 3-as fokozatú	A kezelést véglegesen le kell állítani.

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe májkárosodásban (összbilirubin 1–1,5 × a normálérték felső határa (ULN) és glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) bármennyi, vagy az összbilirubin ≤ ULN és GOT > ULN) szenvedő betegeknél. Az enfortumab vedotint mindössze néhány közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő beteg esetében vizsgálták. A májkárosodás várhatóan növeli az MMAE (a citotoxikus gyógyszer) szisztémás expozícióját; ezért a betegeknél szorosan monitorozni kell a lehetséges mellékhatásokat. Mivel a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok korlátozottan állnak rendelkezésre, így specifikus dózisjavaslat nem adható (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Bőrreakciók

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

Enyhétől közepesen súlyos fokig terjedő bőrreakciók, elsősorban maculopapulosus kiütések kialakulásáról számoltak be enfortumab vedotin alkalmazása mellett. A bőrreakciók incidenciája magasabb volt, amikor az enfortumab vedotint pembrolizumabbal kombinációban alkalmazták, mint amikor monoterápiaként (lásd 4.8 pont). Az enfortumab vedotinnal kezelt betegeknél halálos kimenetelű súlyos bőrt érintő mellékhatások, többek között SJS és TEN is jelentkeztek, jellemzően a kezelés első ciklusában.

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

Pneumonitis vagy ILD

Súlyos, életveszélyes vagy halálos pneumonitisről vagy ILD-ről számoltak be az enfortumab vedotinnal kezelt betegeknél. A pneumonitis vagy ILD incidenciája, ideértve a súlyos eseményeket is, magasabb volt, amikor az enfortumab vedotint pembrolizumabbal kombinációban alkalmazták, mint amikor monoterápiaként (lásd 4.8 pont).

Monitorozza a betegeket, hogy nem mutatják-e a pneumonitis vagy ILD jeleit vagy tüneteit, pl. hipoxiát, köhögést, nehézlégzést vagy interstitialis infiltrátumokat a radiológiai vizsgálatokon. ≥ 2-es fokozatú események esetén kortikoszteroidokat szükséges adni (pl. 1–2 mg/ttkg/nap prednizolon vagy azzal egyenértékű kezdődózis, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni).

2-es fokozatú pneumonitis vagy ILD esetén függessze fel a Padcev alkalmazását, és fontolja meg a dózis csökkentését. ≥ 3-as fokozatú pneumonitis vagy ILD esetén véglegesen állítsa le a Padcev alkalmazását (lásd 4.2 pont).

Hyperglykaemia

Hyperglykaemia és diabeteses ketoacidózis (DKA) előfordulásáról (halálos kimenetelű eseteket is beleértve) számoltak be az enfortumab vedotinnal kezelt betegeknél, már fennálló és nem fennálló diabetes mellitus esetén (lásd 4.8 pont). Hyperglykaemia gyakrabban fordult elő azoknál, akiknél már korábban fennállt hyperglykaemia, illetve magas testtömegindexű (≥ 30 kg/m^2) betegeknél. Azokat a betegeket, akiknél a kiindulási hemoglobin A1C (HbA_{1c})-szint ≥ 8% volt, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Az adagolás megkezdése előtt, továbbá – ha az klinikailag indokolt – a kezelés teljes

időtartama alatt ellenőrizni kell a vércukorszintet azon betegek esetén, akiknél kialakult vagy fennáll a diabetes mellitus vagy a hyperglykaemia kialakulásának kockázata. Ha a vér glükózszintje > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl) érték fölé emelkedett, a Padcev alkalmazását fel kell függeszteni addig, amíg el nem éri a ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl) értéket és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Súlyos fertőzések és opportunista fertőzések

Padcevvel kezelt betegeknél súlyos fertőzésekről, például szepszisről vagy pneumoniáról (ideértve halálos kimenetelűeket is), illetve opportunista fertőzésekről, mint például gombás fertőzésekről számoltak be. A betegeket a kezelés alatt gondosan monitorozni kell az esetleges súlyos fertőzések és opportunista fertőzések kialakulása miatt.

Perifériás neuropathia

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

Szembetegségek

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

Extravasatio az infúzió beadásának helyén

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

Embriofötális toxicitás és fogamzásgátlás

A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokról (lásd 4.6 és 5.3 pont). Fogamzóképes nők számára javasolni kell terhességi teszt elvégezését az enfortumab vedotinnal való kezelés megkezdése előtti 7 napon belül, továbbá hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazását a kezelés teljes időtartama alatt és annak befejezését követően még legalább további 6 hónapig. Az enfortumab vedotinnal kezelt férfiak számára nem ajánlott a gyermeknemzés a kezelés ideje alatt, valamint a Padcev utolsó dózisát követően legalább 4 hónapig.

Segédanyagokra vonatkozó információk

Ez a gyógyszer 0,40 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 20 mg-os, illetve 0,60 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 30 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

Beteget tájékoztató csomag

A kezelést felíró orvosnak ismertetnie kell a beteggel a Padcev-terápia, köztük a pembrolizumabbal végzett kombinációs terápia kockázatait. Minden egyes felírás alkalmával a beteg rendelkezésére kell bocsátani a betegtájékoztatót és a betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

Egyéb gyógyszerek hatása az enfortumab vedotinra

CYP3A4-inhibitorok, -szubsztrátok és -induktorok

Fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés (PBPK) alapján az enfortumab vedotin ketokonazollal (ami egy kombinált P-gp- és erős CYP3A-inhibitor) történő együttes alkalmazása várhatóan kismértékben növeli a nem konjugált MMAE C_{max}-, illetve az AUC-expozíciót, miközben az antitest-gyógyszer konjugátum (ADC) expozíció változatlan marad. CYP3A4-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges. Az egyidejűleg erős CYP3A4-inhibitorokat (úgymint boceprevir, klaritromicin, kobicisztat, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) kapó betegeknél szorosabb megfigyelés szükséges a toxicitás jeleinek észlelése érdekében.

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nők számára javasolt terhességi tesztet végezni a kezelés megkezdése előtti 7 napon belül. Fogamzóképes nők számára javasolni kell hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazását a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a kezelés befejezését követően még legalább további 6 hónapig. Az enfortumab vedotinnal kezelt férfiak számára nem ajánlott a gyermeknemzés a kezelés ideje alatt, valamint a Padcev utolsó dózisát követően legalább 4 hónapig.

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

Patkányoknál az enfortumab vedotin ismételt adagolása testicularis toxicitást eredményezett, és befolyásolhatja a hímek termékenységét. Kimutatták, hogy az MMAE aneugén tulajdonságokkal rendelkezik (lásd 5.3 pont). Ezért az ezzel a készítménnyel kezelt férfiak számára javasolt az ondó fagyasztása és tárolása a kezelés megkezdése előtt. A Padcev humán termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Enfortumab vedotin pembrolizumabbal kombinációban

Az enfortumab vedotin pembrolizumabbal kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el a pembrolizumab alkalmazási előírását.

Az enfortumab vedotin biztonságosságát pembrolizumabbal kombinációban alkalmazva 1134 olyan betegnél értékelték, akik egy II. fázisú vizsgálatban (EV-103) és három III. fázisú vizsgálatban (EV-302, EV-303 és EV-304) legalább egy dózis, 1,25 mg/ttkg-nak megfelelő enfortumab vedotint kaptak pembrolizumabbal kombinációban (lásd 5. táblázat). A betegek pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin kezelési idejének mediánja 9,2 hónap volt (tartomány: 0,03–45,9 hónap). Az enfortumab vedotin önmagában történő alkalmazásának medián időtartama 6,9 hónap volt (tartomány: 0,03–45,9 hónap).

A leggyakoribb mellékhatások a pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin alkalmazása során: viszketés (44,2%), hasmenés (37,1%), alopecia (35,4%), kimerültség (35%), perifériás szenzoros neuropathia (34%), csökkent étvágy (31,5%), anaemia (29,1%), testtömegcsökkenés (29,1%), émelygés (28,5%), maculopapulosus kiütés (27,7%), dysgeusia (25,1%), glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz) szintjének emelkedése (20,2%), glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) szintjének emelkedése (20%), száraz bőr

(16%), hyperglykaemia (15,5%), kiütés (14%), hányás (13,2%), hypothyreosis (12,1%), neutropenia (12%) és szemszárazság (11,6%) voltak.

A leggyakoribb (≥2%) súlyos mellékhatások a szepszis (3%), a hasmenés (2,6%), a pneumonia (2,6%) és a pneumonitis (2,2%) voltak. A betegek 38%-a hagyta abba véglegesen az enfortumab vedotin alkalmazását mellékhatások miatt; a kezelés végleges leállításához vezető leggyakoribb (≥2%) mellékhatás a perifériás szenzoros neuropathia volt (9,1%).

A kezelés felfüggesztéséhez vezető mellékhatások a betegek 59%-ánál jelentkeztek; a kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb (≥2%) mellékhatások a perifériás szenzoros neuropathia (9,3%), a maculopapulosus kiütés (5,3%), a hasmenés (4,7%), a neutropenia (3,7%), az glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) szintjének emelkedése (3,4%), a hyperglykaemia (3%), a kimerültség (2,7%), a pneumonitis (2,1%) és a viszketés (2,1%) voltak.

A betegek 31%-ánál volt szükség dóziscsökkentésre mellékhatás következtében; a dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb (≥2%) mellékhatások a perifériás szenzoros neuropathia (6%), a maculopapulosus kiütés (4,7%) és a kimerültség (2,1%) voltak.

Monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin

A monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin biztonságosságát 793 olyan betegnél értékelték, akik legalább egy dózis, 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotint kaptak két I. fázisú vizsgálatban (EV-101 és EV-102), három II. fázisú vizsgálatban (EV-103, EV-201 és EV-203), illetve egy III. fázisú vizsgálatban (EV-301) (lásd 5. táblázat). A betegek enfortumab vedotin expozíciós idejének mediánja 4,7 hónap volt (tartomány: 0,3–55,7 hónap).

Az enfortumab vedotin alkalmazásával összefüggő leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: alopecia (47,7%), csökkent étvágy (47,2%), kimerültség (46,8%), hasmenés (39,1%), perifériás szenzoros neuropathia (38,5%), émelygés (37,8%), viszketés (33,4%), dysgeusia (30,4%), anaemia (29,1%), testtömegcsökkenés (25,2%), maculopapulosus kiütés (23,6%), száraz bőr (21,8%), hányás (18,7%), glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz) szintjének emelkedése (17%), hyperglykaemia (14,9%), szemszárazság (12,7%), glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) szintjének emelkedése (12,7%) és kiütés (11,6%).

A leggyakrabban (≥ 2%) előforduló súlyos mellékhatások a hasmenés (2,1%) és a hyperglykaemia (2,1%) voltak. Mellékhatások következtében a betegek 21%-a hagyta abba véglegesen az enfortumab vedotin alkalmazását; a dózisleállításhoz vezető leggyakoribb (≥ 2%) mellékhatás a perifériás szenzoros neuropathia (4,8%) volt.

A kezelés felfüggesztéséhez vezető mellékhatások a betegek 62%-ánál jelentkeztek; a kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb (≥ 2%) mellékhatás a perifériás szenzoros neuropathia (14,8%), a kimerültség (7,4%), a maculopapulosus kiütés (4%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedése (3,4%), a glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedése (3,2%), az anaemia (3,2%), a hyperglykaemia (3,2%), a csökkent neutrofilszám (3%), a hasmenés (2,8%), a kiütés (2,4%) és a perifériás motoros neuropathia (2,1%) volt.

A betegek 38%-ánál volt szükség dóziscsökkentésre mellékhatás következtében; a dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb mellékhatások a perifériás szenzoros neuropathia (10,3%), a kimerültség (5,3%), a maculopapulosus kiütés (4,2%) és a csökkent étvágy (2,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A monoterápiaként vagy pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálatai során megfigyelt, illetve az enfortumab vedotin forgalombahozatalát követően jelentett mellékhatások felsorolása alább található gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1 000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1 000), nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások súlyosság szerinti csökkenő sorrendben szerepelnek.

5. táblázat – Mellékhatások enfortumab vedotinnal kezelt betegek esetén

Gyakoriság	**Monoterápiaként**	**Pembrolizumabbal kombinációban**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Nagyon gyakori	Húgyúti fertőzés	Húgyúti fertőzés
Gyakori	Szepszis, pneumonia	Szepszis, pneumonia
Nem ismert[1]	Gombás fertőzés	Gombás fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Anaemia	Anaemia
Gyakori	Thrombocytopenia, leukopenia	Thrombocytopenia, leukopenia
Nem ismert[1]	Neutropenia, lázas neutropenia, csökkent neutrofilszám	Neutropenia, lázas neutropenia, csökkent neutrofilszám
Endokrin betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori		Hypothyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hyperglykaemia, csökkent étvágy	Hyperglykaemia, csökkent étvágy
Nem ismert[1]	Diabéteszes ketoacidózis	Diabéteszes ketoacidózis
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Perifériás szenzoros neuropathia, dysgeusia	Perifériás szenzoros neuropathia, dysgeusia
Gyakori	Perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzomotoros neuropathia, paraesthesia, hypaesthesia, járászavar, izomgyengeség	Perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás szenzomotoros neuropathia, paraesthesia, hypaesthesia, járászavar, izomgyengeség, neurotoxicitás
Nem gyakori	Demielinizációs polyneuropathia, polyneuropathia, neurotoxicitás, motoros diszfunkció, dysaesthesia, izom atrófiája, neuralgia, nervus peroneus bénulás, szenzoros kiesés, bőr égő érzése, égő érzés	Dysaesthesia, polyneuropathia, myasthenia gravis, neuralgia, nervus peroneus bénulás, bőr égő érzése
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Nagyon gyakori	Szemszárazság	Szemszárazság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Gyakori	Pneumonitis/ILD[2]	Pneumonitis/ILD[2]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hasmenés, hányás, émelygés	Hasmenés, hányás, émelygés

Gyakoriság	Monoterápiaként	Pembrolizumabbal kombinációban
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Alopecia, viszketés, kiütés, maculopapulosus kiütés, bőrszárazság	Alopecia, viszketés, kiütés, maculopapulosus kiütés, bőrszárazság
Gyakori	Gyógyszer okozta kiütés, bőr exfoliatio, conjunctivitis, dermatitis bullosa, felhólyagosodás, stomatitis, palmo-plantáris erythrodysesthesia, ekcéma, erythema, erythemás kiütés, maculosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, vesiculosus kiütés	Bőr exfoliatio, conjunctivitis, exfoliativ generalizált dermatitis, dermatitis bullosa, felhólyagosodás, stomatitis, palmo-plantáris erythrodysesthesia, ekcéma, erythema, erythemás kiütés, maculosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, vesiculosus kiütés, dermatitis
Nem gyakori	Exfoliativ generalizált dermatitis, erythema multiforme, exfoliativ kiütés, pemphigoid, maculovesiculosus kiütés, dermatitis, allergiás dermatitis, kontakt dermatitis, intertrigo, bőrirritáció, sztázis dermatitis, vérhólyag	Gyógyszer okozta kiütés, erythema multiforme, exfoliativ kiütés, pemphigoid, allergiás dermatitis, kontakt dermatitis, intertrigo, bőrirritáció, sztázis dermatitis
Nem ismert[1]	Toxikus epidermalis nekrolízis, bőr hiperpigmentáció, bőrelszíneződés, pigmentációs zavar, Stevens–Johnson-szindróma, epidermalis nekrózis, gyógyszerrel kapcsolatos szimmetrikus intertriginosus és flexuralis exanthema	Toxikus epidermalis nekrolízis, bőr hiperpigmentáció, bőrelszíneződés, pigmentációs zavar, Stevens–Johnson-szindróma, epidermalis nekrózis, gyógyszerrel kapcsolatos szimmetrikus intertriginosus és flexuralis exanthema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nem gyakori		Myositis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	Kimerültség	Kimerültség
Gyakori	Extravasatio az infúzió helyén	Extravasatio az infúzió helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, testtömegcsökkenés	Emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, testtömegcsökkenés
Gyakori		Emelkedett lipázszint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
Gyakori	Infúzióval összefüggő reakciók	Infúzióval összefüggő reakciók

[1] Forgalomba hozatalt követő globális tapasztalatok alapján.

[2] Ideértve: akut légzési distressz szindróma, autoimmun tüdőbetegség, immunmediált tüdőbetegség, interstitialis tüdőbetegség, tüdőáttétek, szervülő pneumonia, pneumonitis, tüdőfibrózis, pulmonális toxicitás, tüdő-szarkoidózis és szarkoidózis.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Immunogenitás

Összesen 159 betegnél vizsgálták az immunogenitást enfortumab vedotin esetében, pembrolizumab és enfortumab vedotin kombinációjával végzett (MIBC) kezelést követően; 3 betegnél igazolták kiinduláskor gyógyszerelleni antitestek (*anti-drug antibodies* – ADA) jelenlétét, a kiinduláskor negatív eredményt mutató betegek közül (n = 156) összesen 2 (1,3%) a kiindulást követően pozitívvá vált.

Összesen 490 betegnél vizsgálták az immunogenitást enfortumab vedotin esetében, pembrolizumab és enfortumab vedotin kombinációjával végzett kezelést követően, nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális carcinoma kezelésében; 24 betegnél igazolták kiinduláskor ADA jelenlétét, a kiinduláskor negatív eredményt mutató betegek közül (n = 466) összesen 14 (3%) a kiindulást követően pozitívvá vált.

Összesen 697 betegnél vizsgálták az immunogenitást a monoterápiaként alkalmazott 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotin esetében; 16 betegnél igazolták kiinduláskor ADA jelenlétét, a kiinduláskor negatív eredményt mutató betegek közül (n = 681) összesen 24 (3,5%) a kiindulást követően pozitívvá vált.

Az enfortumab vedotin elleni antitestek kezelés során történő képződésének incidenciája megegyezett mind a monoterápiaként, mind a pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin esetén.

A Padcevvel szemben antitesttel rendelkező betegek korlátozott száma miatt nem vonhatók le következtetések az immunogenitás hatásosságra, biztonságosságra vagy farmakokinetikai tulajdonságokra gyakorolt potenciális hatásáról.

Bőrreakciók

A pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálataiban, az 1134 beteg 67%-ánál (763) fordult elő bőrreakció, és ezek többsége maculopapulosus kiütés, kiütés és maculosus kiütés volt. Súlyos lefolyású (3-as vagy 4-es fokozatú) bőrreakció a betegek 15%-ánál (175) jelentkezett (3-as fokozatú: 14%, 4-es fokozatú: 1%). Egy betegnél halálos kimenetelű toxikus epidermalis nekrolízis fordult elő. A súlyos bőrreakciók kialakulásáig eltelt medián idő 1,1 hónap volt (tartomány: 0,1–24,0 hónap). A bőrreakciót tapasztaló és a reakció elmúlására vonatkozóan adattal rendelkező betegek (n = 761) körében az utolsó értékelés időpontjában a teljes gyógyulás aránya 81%, a részleges javulás aránya 13%, a javulást nem mutatók aránya pedig 6% volt. Az utolsó értékeléskor reziduális bőrreakciót mutató 19%-ból 30%-nál jelentkezett 2-es vagy súlyosabb fokozatú esemény.

A monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálataiban az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal kezelt 793 beteg 57%-ánál (452) fordult elő bőrreakció. Súlyos lefolyású (3-as vagy 4-es fokozatú) bőrreakció a betegek 14%-ánál (108) jelentkezett, és ezek többsége maculopapulosus kiütés, stomatitis, erythemás kiütés, kiütés vagy gyógyszer okozta kiütés volt. A súlyos bőrreakciók kialakulásáig eltelt medián idő 0,7 hónap volt (tartomány: 0,1–8,2 hónap). Súlyos kimenetelű bőrreakciók a betegek 4,3%-ánál (34) jelentkeztek. A bőrreakciót tapasztaló és a reakció elmúlására vonatkozóan adattal rendelkező betegek (n = 366) körében az utolsó értékelés időpontjában a teljes gyógyulás aránya 61%, a részleges javulás aránya 24%, a javulást nem mutatók aránya pedig

15% volt. Az utolsó értékeléskor reziduális bőrreakciót mutató 39%-ból 38%-nál jelentkezett 2-es vagy súlyosabb fokozatú esemény.

Pneumonitis vagy ILD

A pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálataiban, az 1134 beteg közül 100 betegnél (8,8%) fordult elő pneumonitis/ILD. Súlyos lefolyású (3-as vagy 4-es fokozatú) pneumonitis/ILD 30 betegnél jelentkezett (3-as fokozatú: 2,0%, 4-es fokozatú: 0,6%). A pneumonitis/ILD a betegek 1,9%-ánál vezetett az enfortumab vedotin-kezelés leállításához. Három betegnél halálos kimenetelű pneumonitis/ILD fordult elő. Bármely fokozatú pneumonitis/ILD kialakulásáig eltelt medián idő 3,8 hónap volt (tartomány: 0,3–26,2 hónap).

A monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálataiban az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal kezelt 793 beteg közül 26 betegnél (3,3%) fordult elő pneumonitis/ILD. A betegek kevesebb mint 1%-ánál fordult elő súlyos (3-as vagy 4-es fokozatú) pneumonitis/ILD (3-as fokozatú: 0,5%, 4-es fokozatú: 0,3%). A betegek 0,5%-ánál a pneumonitis/ILD az enfortumab vedotin-kezelés leállításához vezetett. Nem volt haláleset pneumonitis/ILD következtében. Bármely fokozatú pneumonitis/ILD kialakulásáig eltelt medián idő 2,7 hónap volt (tartomány: 0,6–6,0 hónap), és a kezelés időtartamának mediánja 1,6 hónap volt (tartomány: 0,1–43,0 hónap). A 26 beteg közül, akik pneumonitist/ILD-t tapasztaltak, 8 betegnél (30,8%) megszűntek a tünetek.

Hyperglykaemia

A monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálataiban az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal kezelt 793 beteg 17%-ánál (133) fordult elő hyperglykaemia (vér glükózszintje > 13,9 mmol/l). A betegek 2,5%-ánál alakult ki súlyos kimenetelű hyperglykaemia, 7%-ánál súlyos lefolyású (3-as vagy 4-es fokozatú) hyperglykaemia, 0,3%-uknál pedig halálos kimenetelű esemény következett be, egy hyperglykaemia, egy pedig diabeteses ketoacidosis miatt. A 3–4-es fokozatú hyperglykaemia előfordulási aránya következetesen emelkedett magasabb testtömegindexszel, illetve magasabb kiindulási HbA_{1c}-szinttel rendelkező betegek körében. A hyperglykaemia kialakulásáig eltelt medián idő 0,5 hónap volt (tartomány: 0–20,3 hónap). A hyperglykaemiát tapasztaló és az esemény elmúlására vonatkozóan adattal rendelkező betegek (n = 106) körében az utolsó értékelés időpontjában a teljes gyógyulás aránya 66%, a részleges javulás aránya 19%, a javulást nem mutatók aránya pedig 15% volt. A betegek utolsó értékelésekor reziduális hyperglykaemiát mutató 34%-ból 64%-nál jelentkezett 2-es vagy súlyosabb fokozatú esemény.

Perifériás neuropathia

A monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálataiban az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal kezelt 793 beteg 53%-ánál (422) fordult elő perifériás neuropathia. A betegek 5%-ánál alakult ki súlyos (3-as vagy 4-es fokozatú) perifériás, többek között szenzoros és motoros neuropathia. A legalább 2-es fokozatú perifériás neuropathia kialakulásáig eltelt medián idő 5 hónap volt (tartomány: 0,1–20,2 hónap). A neuropathiát tapasztaló és az esemény elmúlására vonatkozóan adattal rendelkező betegek (n = 340) körében az utolsó értékelés időpontjában a teljes gyógyulás aránya 14%, a részleges javulás aránya 46%, a javulást nem mutatók aránya pedig 41% volt. Az utolsó értékeléskor reziduális neuropathiát mutató 86%-ból 51%-nál jelentkezett 2-es vagy súlyosabb fokozatú esemény.

Szembetegségek

A monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin klinikai vizsgálataiban a betegek 30%-a tapasztalta szemszárazság előfordulását az 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotinnal történő kezelés ideje alatt. A szemszárazság kialakulásának következtében a betegek 1,5%-ánál szakították félbe, illetőleg 0,1%-ánál állították le véglegesen a kezelést. Súlyos (3-as fokozatú) szemszárazság mindössze 3 betegnél (0,4%) jelentkezett. A szemszárazság kialakulásáig eltelt medián idő 1,7 hónap volt (tartomány: 0–30,6 hónap).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotint 359, 65 év alatti betegnél és 775, 65 éves vagy idősebb betegnél vizsgálták. Általánosságban a nemkívánatos események gyakorisága magasabb volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél, mint 65 év alattiaknál, különösen a súlyos mellékhatások (61,3%, illetve 47,9%) valamint a legalább 3-as fokozatú események (79,2%, illetve 68,2%) tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

Az enfortumab vedotin egy ADC, amelynek célpontja a nektin-4, ami egy az urotheliális daganatsejtek felületén található adhéziós fehérje. Egy teljesen humán IgG1-kappa antitestet tartalmaz, amelyet az MMAE nevű mikrotubulus-bontó szerhez konjugáltak proteolitikusan hasítható maleimido-kaproil-valin-citrullin linkerrel. Nem klinikai adatok arra utalnak, hogy az enfortumab vedotin daganatellenes aktivitása az ADC nektin-4-et expresszáló sejtekhez való kötődésén alapul, melyet az ADC–nektin-4-komplex internalizációja, majd az MMAE proteolitikus hasítás révén történő felszabadulása követ. Az MMAE felszabadulása széttördeli a sejten belüli mikrotubulus-hálózatot, melynek hatására leáll a sejtciklus, és apoptózis, immunogén sejthalál következik be. Az enfortumab vedotin által célzott sejtekből felszabaduló MMAE át tud terjedni a közelben lévő, nektin-4-et alacsony szinten expresszáló sejtekre, és citotoxikus sejthalált eredményez. Az enfortumab vedotin programozott sejthalál receptor-1 (PD-1)-inhibitorokkal való kombinációban történő alkalmazása az MMAE által indukált

citotoxicitás, az immunogén sejthalál indukálása, valamint az immunfunkciónak a PD-1 gátlásával elért fokozása, mint egymást kiegészítő mechanizmusok útján fokozza a tumorellenes hatást.

Szív-elektrofiziológia

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin

Ciszplatin-kezelésre alkalmas, izominvazív hólyagcarcinomában (MIBC) szenvedő betegek neoadjuváns és adjuváns kezelése

EV-304 (KEYNOTE-B15)

A Padcev pembrolizumabbal kombinációban, neoadjuváns kezelésként alkalmazva, majd radikális cisztektómiát (RC) követően adjuváns kezelésként folytatva mutatott hatásosságát az EV-304 (KEYNOTE-B15), nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelybe olyan betegeket vontak be, akik neoadjuváns és adjuváns enfortumab vedotin- és pembrolizumab-kezelésben, illetve neoadjuváns gemcitabin- és ciszplatin-kezelésben részesültek. A fő beválasztási kritériumok közé tartozott a korábban nem kezelt cT2–T4aN0M0 vagy cT1–T4aN1M0 stádiumú MIBC olyan betegeknél, akik ciszplatinalapú kemoterápiára és RC-re, valamint kismedencei nyirokcsomó-disszekcióra (PLND) alkalmasak voltak, a programozott sejthalál ligand-1 (PD-L1) státusztól függetlenül. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknek aktív autoimmun betegségük volt, és a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás terápiára szorultak, illetve akiknek immunszupressziót igénylő egészségi állapotuk volt.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták a következő kezelési karok egyikére:

- Enfortumab vedotin pembrolizumabbal kombinációban (n=405): Neoadjuváns enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt az egyes 3 hetes (21 napos) ciklusok 1. és 8. napján, valamint neoadjuváns pembrolizumab 200 mg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt az egyes ciklusok 1. napján, összesen 4 cikluson keresztül. Az RC és PLND elvégzését követően adjuváns enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt az egyes 3 hetes (21 napos) ciklusok 1. és 8. napján, összesen 5 cikluson keresztül, valamint adjuváns pembrolizumab 200 mg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt az egyes 3 hetes (21 napos) ciklusok 1. napján, összesen 13 cikluson keresztül.

- Gemcitabin és ciszplatin (n=403): Neoadjuváns gemcitabin 1000 mg/m^2 az egyes 3 hetes (21 napos) ciklusok 1. és 8. napján, valamint ciszplatin 70 mg/m^2 az egyes 3 hetes (21 napos) ciklusok 1. napján, összesen 4 cikluson keresztül. Az RC és PLND elvégzését követően a betegeket megfigyelték.

A kezelés a következők valamelyikének bekövetkeztéig folytatódott: a kezelés befejezése; a betegség olyan mértékű progressziója, amely kizárta az RC és PLND elvégzését; az RC és PLND elvégzésének elmaradása vagy annak visszautasítása; az adjuváns fázisban bekövetkező betegségkiújulás; illetve elfogadhatatlan toxicitás. A tumorstátusz értékelését a kiinduláskor, az RC és PLND elvégzését megelőző 5 héten belüli időszakban, valamint a műtétet követő 6 héttel végezték el. Az RC és PLND elvégzését követően a tumorstátusz értékelését 2 éven keresztül 12 hetente, ezt követően pedig 24 hetente végezték. A randomizációt a tumorstádium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1–T4aN1), a PD-L1 kombinált pozitív pontszám (CPS ≥10 vs. CPS <10), valamint a földrajzi régió (Egyesült Államok vs. Európai Unió vs. a világ többi része) szerint stratifikálták.

A medián életkor 66 év volt (tartomány: 35–85 év); a betegek 81%-a férfi, 80%-a pedig fehér bőrű volt. A betegek kiinduláskori ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusza 0 (78%) vagy 1 (22%) volt. A betegek 57%-ánál a CPS ≥10, 43%-ánál pedig a CPS <10 volt. A betegek 19%-a T2N0, 73%-a T3/T4aN0, 8%-a pedig T1–T4aN1 stádiumú volt. A betegek 90%-ánál urotheliális carcinoma szövettan igazolódott; 5%-nál laphám-differenciációval járó urotheliális carcinoma, 3%-nál mirigyes differenciációval járó urotheliális carcinoma, 3%-nál pedig egyéb variáns szövettanú urotheliális carcinoma fordult elő.

A teljes populációban az enfortumab vedotin pembrolizumabbal kombinációban kezelési karon 351 (87%) betegnél, a gemcitabin- és ciszplatin-kezelési karon pedig 361 (90%) betegnél végeztek RC-t és PLND-t.

Az elsődleges hatásossági végpont az eseménymentes túlélés (EFS) volt, amelyet vak, független központi értékelés (BICR) alapján határoztak meg. A másodlagos hatásossági végpontok a teljes túlélés (OS), valamint a teljes patológiai válasz (pCR) aránya voltak, amelyeket vak, független patológiai értékelés (BIPR) alapján határoztak meg.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az EFS, az OS és a pCR tekintetében a neoadjuváns és adjuváns enfortumab vedotin pembrolizumabbal kombinációban végzett kezelésben részesülő betegek esetében a neoadjuváns gemcitabin- és ciszplatin-kezeléssel összehasonlítva. A vizsgálat medián utánkövetési ideje 30,8 hónap volt (tartomány: 0,5–53,6 hónap).

A 6. táblázat, illetve az 1. és 2. ábra foglalja össze az EV-304 hatásossági eredményeit.

6. táblázat: Hatásossági eredmények az EV-304 vizsgálatban

Végpont	**Padcev + pembrolizumab n=405**	**Gemcitabin + ciszplatin n=403**
Eseménymentes túlélés[a]		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	87 (21,5)	146 (36,2)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)[b]	NR (NR; NR)	48,5 (43,3; NR)
Relatív hazárd[c] 95%-os CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
Egyoldali p-érték[d]	<0,0001	
Teljes túlélés		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	69 (17,0)	99 (24,6)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)[b]	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Relatív hazárd[c] (95%-os CI)	0,65 (0,48; 0,89)	
Egyoldali p-érték[d]	0,0029	
Teljes patológiai válasz		
pCR-t elérő betegek száma	226	131
pCR aránya (%) (95%-os CI)	55,8 (50,8; 60,7)	32,5 (28,0; 37,3)
Kezelési különbség becslése (%) (95%-os CI)[e]	23,4 (16,7; 29,8)	
Egyoldali p-érték[e]	<0,0001	

NR = Nem érték el.

a. Az EFS definíció szerint a randomizáció időpontjától a következő események bármelyikének bekövetkeztéig eltelt idő: A BICR által az RC + PLND előtt értékelt, kuratív célú műtétet kizáró, képalkotó vizsgálattal igazolt betegségprogresszió; a műtét elmaradása azon betegeknél, akiknél reziduális izominvazív betegség és bármilyen, képalkotó vizsgálattal kimutatható betegség áll fenn; makroszkópos reziduális betegség visszamaradása a műtét során (a sebész nem tudta befejezni a kuratív célú műtétet reszekálhatatlan tumor vagy újonnan felfedezett metasztatikus betegség miatt); lokális vagy távoli kiújulás az RC + PLND után, CT- vagy MRI-vizsgálat alapján a BICR által és/vagy biopsziával értékelve – amennyiben a biopszia a beteg biztonsága miatt nem kivitelezhető, a CT/MRI önmagában is elegendő; bármilyen okból bekövetkező halál.

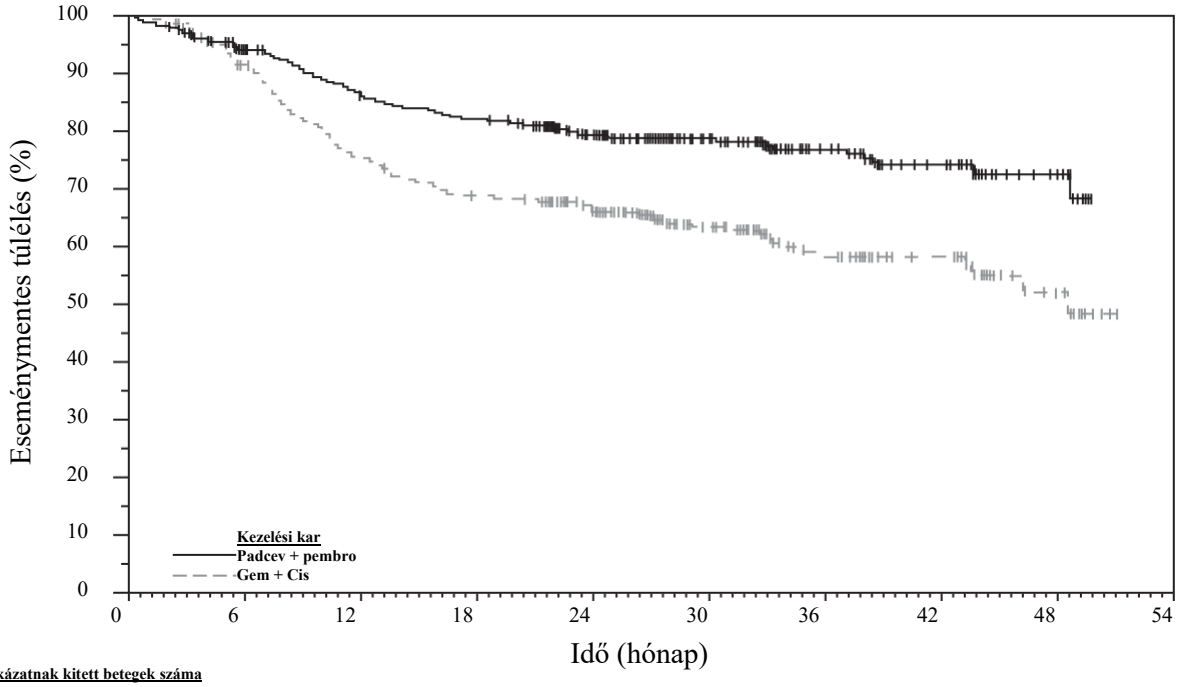
b. Kaplan–Meier-becslések alapján.

c. Stratifikált Cox-regressziós modellen alapul, Efron-féle kötéskezelési módszerrel, ahol a kezelés kovariánsként szerepelt.

d. Stratifikált log-rang próba alapján.

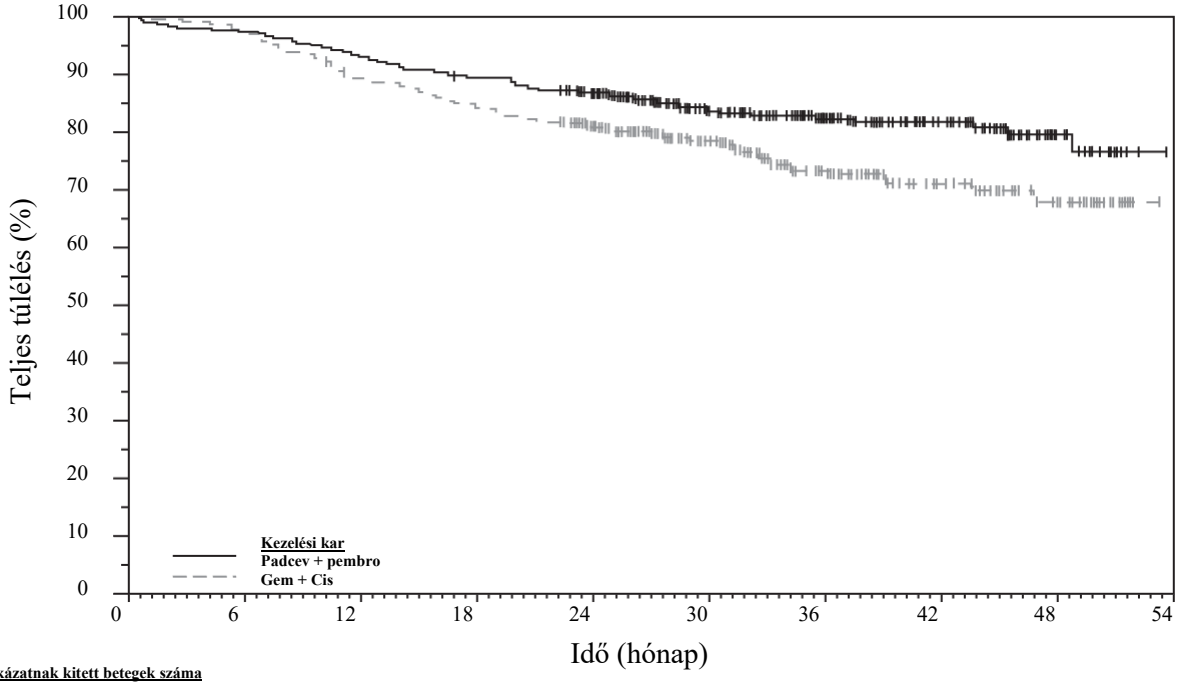
e. Stratifikált Miettinen–Nurminen módszer alapján.

1. ábra: Eseménymentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje, EV-304



Kockázatnak kitett betegek száma										
Padcev + pembro	405	351	317	303	257	154	100	63	23	0
Gem + Cis	403	350	286	259	216	131	70	45	16	0

2. ábra: Teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje, EV-304



Kockázatnak kitett betegek száma										
Padcev + pembro	405	396	377	361	325	215	142	90	34	0
Gem + Cis	403	392	358	338	295	201	119	67	29	0

Ciszplatinra nem alkalmas, izominvazív hólyagcarcinomában (MIBC) szenvedő betegek neoadjuváns és adjuváns kezelése

EV-303 (KEYNOTE-905)

A Padcev pembrolizumabbal kombinációban, neoadjuváns kezelésként alkalmazva, majd RC-t követően adjuváns kezelésként történő alkalmazásának hatásosságát az EV-303 (KEYNOTE-905) vizsgálatban értékelték, amely egy nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe olyan betegeket vontak be, akik neoadjuváns és adjuváns enfortumab vedotin- és pembrolizumab-kezelésben részesültek, szemben a radikális cystectomiával (RC) és PLND-vel. A fő beválasztási kritériumok közé tartozott a korábban nem kezelt cT2–T4aN0M0 vagy cT1–T4aN1M0 stádiumú izominvazív hólyagcarcinoma (MIBC) olyan betegeknél, akik ciszplatint tartalmazó kemoterápiára nem voltak alkalmasak vagy azt elutasították, és alkalmasak voltak radikális cisztektómiára és kismedencei nyirokcsomó-disszekcióra (PLND), a PD-L1 státusztól függetlenül. Nem voltak beválaszthatók azok a betegek, akiknél aktív autoimmun betegség állt fenn, amely a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás kezelést igényelt, vagy olyan egészségi állapotuk volt, amely immunszuppresszív kezelést igényelt.

A betegek 1:1:1 arányban kerültek randomizálásra neoadjuváns és adjuváns enfortumab vedotin és pembrolizumab kombinációs kezelésre, neoadjuváns és adjuváns pembrolizumab monoterápiára, illetve kizárólag radikális cystectomiára (RC) és kismedencei nyirokcsomó-disszekcióra (PLND). A hipotézisvizsgálatot módosították annak érdekében, hogy az eseménymentes túlélés (EFS) tekintetében elsődlegesen az enfortumab vedotin és pembrolizumab kombinációs kezelési kar és a kizárólag RC és PLND kezelési kar közötti összehasonlítás élvezzen prioritást; ezért a pembrolizumab monoterápiás karba történő randomizálást idő előtt leállították. A hatásosság értékelése a következő kezelési karok közötti összehasonlításon alapult:

- Enfortumab vedotin pembrolizumabbal kombinációban (n = 170): neoadjuváns enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt a 3 hetes (21 napos) ciklus 1. és 8. napján, valamint neoadjuváns pembrolizumab 200 mg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt a 3 hetes (21 napos) ciklus 1. napján, összesen 3 cikluson keresztül. Az RC és PLND elvégzését követően adjuváns enfortumab vedotin 1,25 mg/ttkg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt a 3 hetes (21 napos) ciklus 1. és 8. napján, összesen 6 cikluson keresztül, valamint adjuváns pembrolizumab 200 mg intravénás infúzió formájában 30 perc alatt a 3 hetes (21 napos) ciklus 1. napján, összesen 14 cikluson keresztül.
- Kizárólag radikális cystectomia (RC) és kismedencei nyirokcsomó-disszekció (PLND) (n = 174).

A kezelés a következők valamelyikének bekövetkeztéig folytatódott: a kezelés befejezése; a betegség olyan mértékű progressziója, amely kizárta az RC és PLND elvégzését; az RC és PLND elvégzésének elmaradása vagy annak visszautasítása; az adjuváns fázisban bekövetkező betegségkiújulás; illetve elfogadhatatlan toxicitás. A tumorstátusz értékelését a kiinduláskor, az RC és PLND elvégzését megelőző 5 héten belüli időszakban, valamint a műtétet követő 6 héttel végezték el. Az RC és PLND elvégzését követően a tumorstátusz értékelését 2 éven keresztül 12 hetente, ezt követően pedig 24 hetente végezték. A randomizációt a tumorstádium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1–T4aN1), a ciszplatinra való alkalmasság (ciszplatinra nem alkalmas vs. ciszplatinra alkalmas, de azt elutasító), valamint a földrajzi régió (Egyesült Államok vs. Európai Unió vs. a világ többi része) szerint stratifikálták.

A medián életkor 73 év volt (tartomány: 46–87 év); a betegek 78%-a férfi, és 78%-a fehér bőrű volt. A betegek kiinduláskori ECOG teljesítménystátusza 0–1 (86%), illetve 2 (14%) volt. A betegek 47%-a CPS ≥ 10, míg 52% CPS < 10 eredménnyel rendelkezett. A betegek 18%-a T2N0, 77%-a T3/T4aN0, míg 5%-a T1–T4aN1 stádiumú volt. A betegek 41%-ánál a kiinduláskori kreatinin-clearance ≥ 60 ml/perc volt, 59%-ánál < 60 ml/perc, de ≥ 30 ml/perc, míg 0,3%-ánál < 30 ml/perc volt. A betegek 91%-ánál urotheliális carcinoma szövettan igazolódott; 4%-nál laphám-differenciációval járó urotheliális carcinoma, 3%-nál mirigyes differenciációval járó urotheliális carcinoma, míg 2%-nál egyéb variáns szövettanú urotheliális carcinoma fordult elő.

A teljes populációban az enfortumab vedotin és pembrolizumab kombinációs kezelési karon 149 beteg (88%), míg a kizárólag RC és PLND kezelési karon 156 beteg (90%) esett át RC és PLND eljáráson. Az enfortumab vedotin és pembrolizumab kombinációjával kezelt betegek közül 100 beteg kezdte meg az adjuváns kezelést, és 43 beteg fejezte be az összes tervezett ciklust.

Az elsődleges hatásossági végpont az EFS volt, amelyet BICR alapján határoztak meg. A másodlagos hatásossági végpontok az OS, valamint a pCR aránya voltak, amelyeket BIPR alapján határoztak meg.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az EFS, az OS és a pCR tekintetében a neoadjuváns és adjuváns enfortumab vedotin és pembrolizumab kombinációs kezelésben részesülő betegek esetében a kizárólag RC és PLND kezeléssel összehasonlítva. A vizsgálat medián utánkövetési ideje 18,5 hónap volt (tartomány: 0,6–53,7 hónap).

A 7. táblázat, valamint a 3. és 4. ábra az EV-303 vizsgálat hatásossági eredményeit foglalja össze.

7. táblázat: Az EV-303 vizsgálat hatásossági eredményei

Végpont	**Padcev + pembrolizumab n = 170**	**RC + PLND önmagában n = 174**
Eseménymentes túlélés (EFS)[a]		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	48 (28,2)	95 (54,6)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)[b]	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Relatív hazárd[c] (95%-os CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Egyoldalas p-érték[d]	<0,0001	
Teljes túlélés		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	38 (22,4)	68 (39,1)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)[b]	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Relatív hazárd[c] (95%-os CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
Egyoldalas p-érték[d]	0,0002	
Teljes patológiai válasz		
pCR-t elérő betegek száma	97	15
pCR aránya (%) (95%-os CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Kezelési különbség becslése (%) (95%-os CI)[e]	48,3 (39,5; 56,5)	
Egyoldalas p-értéke	<0,000001	

NR = nem érték el.

a. Az EFS definíció szerint a randomizáció időpontjától a következő események bármelyikének bekövetkeztéig eltelt idő: radiológiailag igazolt betegségprogresszió, amely a kuratív céllal végzett műtétet a BICR értékelése alapján az RC + PLND elvégzése előtt kizárta; a műtét elmaradása azon betegeknél, akiknél reziduális izominvazív betegség és bármilyen radiológiailag igazolt betegség fennállt; a műtét időpontjában visszamaradt makroszkópos reziduális betegség (a sebész nem tudta a kuratív céllal végzett műtétet elvégezni nem reszekábilis tumor vagy újonnan felfedezett metasztatikus betegség miatt); lokális vagy távoli kiújulás az RC + PLND után, CT vagy MR-vizsgálattal, a BICR értékelése alapján és/vagy biopsziával igazolva – amennyiben a biopszia a beteg biztonsága miatt nem kivitelezhető, a CT/MR-vizsgálat önmagában is elegendő; bármely okból bekövetkező halál.

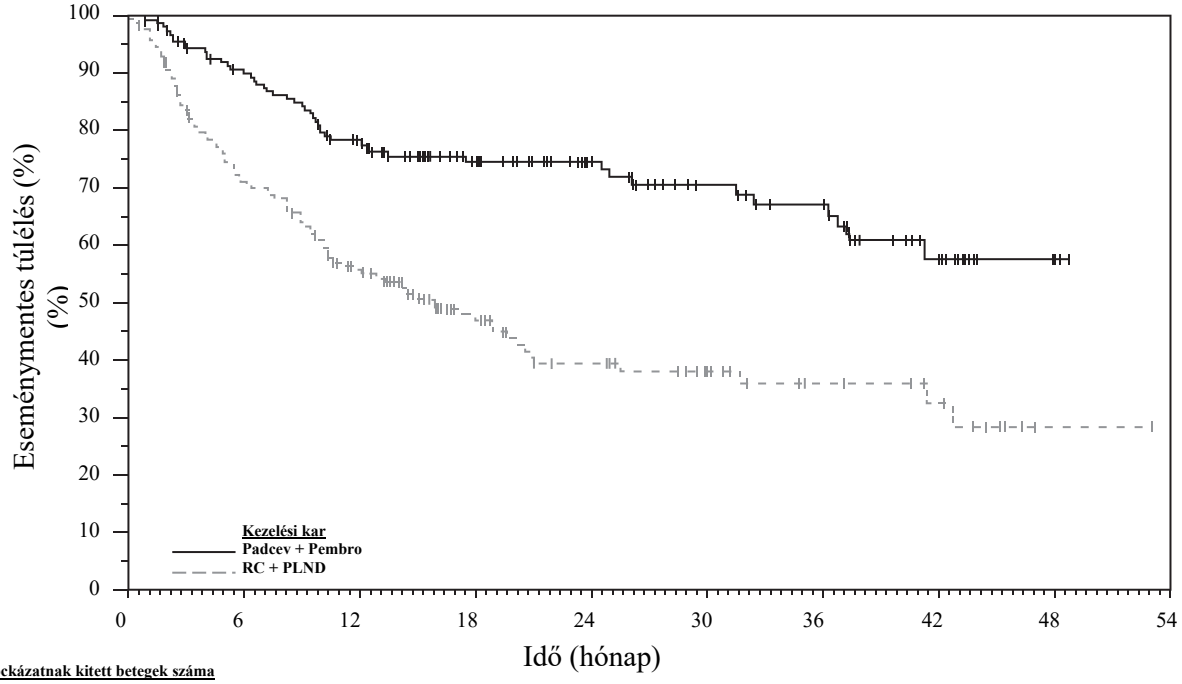
b. Kaplan–Meier becslés alapján.

c. Stratifikált Cox-regressziós modellen alapul, Efron-féle kötéskezelési módszerrel, ahol a kezelés kovariánsként szerepelt.

d. Stratifikált log-rang próba alapján.

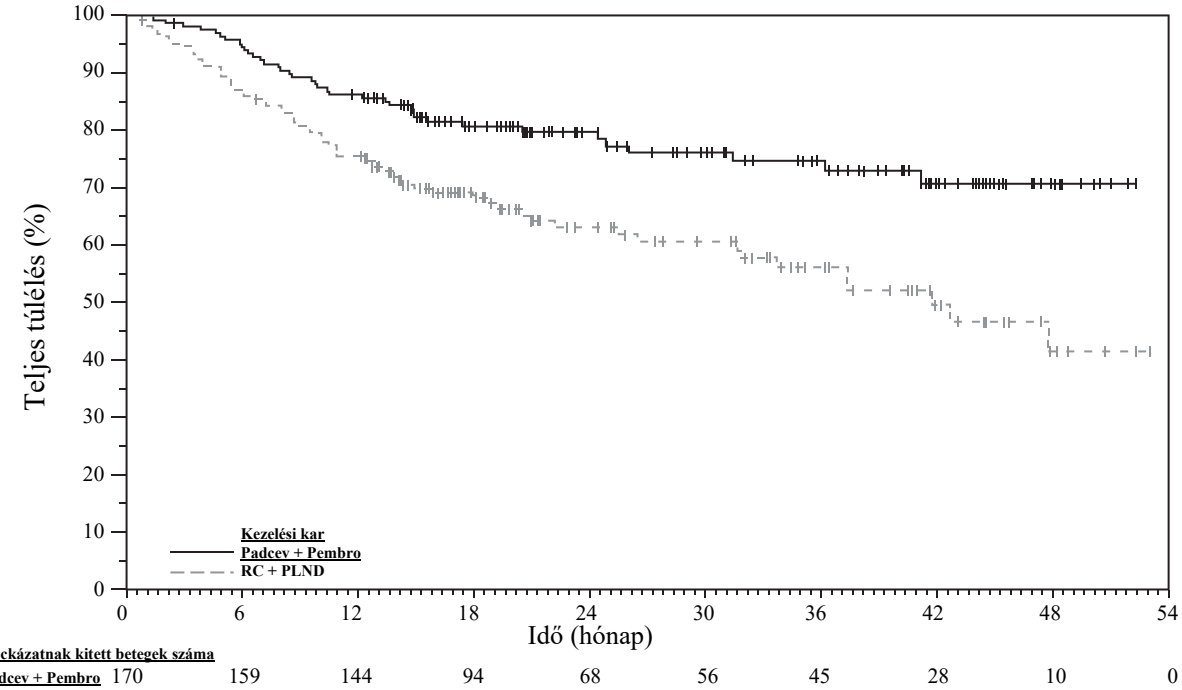
e. Stratifikált Miettinen–Nurminen módszer alapján.

3. ábra: Eseménymentes túlélés Kaplan–Meier görbéje, EV-303



Kockázatnak kitett betegek száma										
Padcev + Pembro	170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
RC + PLND	174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

4. ábra: Teljes túlélés Kaplan–Meier görbéje, EV -303



Kockázatnak kitett betegek száma										
Padcev + Pembro	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
RC + PLND	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

Korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális carcinoma

EV-302 (KEYNOTE-A39)

A pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott Padcev hatásosságát a nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú, multicentrikus EV-302 (KEYNOTE-A39) vizsgálatban értékelték, amelybe 886 olyan, nem reszekábilis vagy metasztatikus urotheliális carcinomában szenvedő beteget vontak be, akik korábban nem részesültek szisztémás kezelésben lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségre. Neoadjuváns kemoterápiában vagy cystectomiát követően adjuváns kemoterápiában részesült betegeket is bevontak, ha a recidíva a terápia befejezését követően > 12 hónappal alakult ki. A betegek ciszplatin kezelésre alkalmatlannak minősültek, ha a következő kritériumok közül legalább egy teljesült: glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 30–59 ml/perc, ECOG-teljesítménystátusz ≥ 2, ≥ 2-es fokú hallásvesztés vagy New York Heart Association (NYHA) szerinti III. stádiumú szívelégtelenség.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták pembrolizumab és enfortumab vedotin kombinációjával (A kar), illetve gemcitabin és platinaalapú kemoterápia (ciszplatin vagy karboplatin) kombinációjával (B kar) végzett kezelésre. Az A kar betegei 21 napos ciklusok 1. és 8. napján 30 perc alatt beadott intravénás infúzióban 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotint és a 21 napos ciklusok 1. napján, körülbelül 30 perccel az enfortumab vedotin után 200 mg pembrolizumabot kaptak. A B kar betegei 21 napos ciklusok 1. és 8. napján 1000 mg/m^2 gemcitabint és a 21 napos ciklusok 1. napján 70 mg/m^2 ciszplatint vagy karboplatint (AUC = 4,5 vagy 5 mg/ml/perc, a helyi irányelvek szerint) kaptak. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy a kezelési ciklusok maximálisan megengedett számának (kemoterápia esetében 6 ciklus, pembrolizumab esetében 35 ciklus, enfortumab vedotin esetében nincs megadva) teljesítéséig folytatódott.

A gemcitabin és platinaalapú kemoterápia kombinációját alkalmazó kezelési karra randomizált betegek esetében megengedett volt fenntartó immunterápia (pl. avelumab) alkalmazása. A randomizálást ciszplatin-kezelésre való alkalmasság (alkalmas vagy nem alkalmas), PD-L1-expresszió (CPS ≥ 10 vagy CPS < 10) és májmetasztázis jelenléte (igen vagy nem) alapján stratifikálták. A PD-L1-expressziót PD-L1 IHC 22C3 pharmDx teszttel ellenőrizték.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél aktív központi idegrendszert érintő (CNS) metasztázisok voltak jelen, akiknek legalább 2-es fokozatú szenzoros vagy motoros neuropathiájuk volt, akiknél nem kontrollált diabetes állt fenn (definíció szerint a HbA_{1c} ≥ 8%, vagy a HbA_{1c} ≥ 7% társuló diabeteses tünetekkel), akiknél olyan autoimmun betegség vagy egyéb kórállapot volt jelen, amely immunszupressziót tett szükségessé, illetve akiknél pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség egyéb formája volt jelen.

A medián életkor 69 év volt (tartomány: 22–91 év); 77% volt férfi, és a betegek többsége fehér bőrű (67%) vagy ázsiai (22%) volt. A betegek kiindulási ECOG teljesítménystátusza 0 (49%), 1 (47%) vagy 2 (3%) volt. A betegek 47%-ánál volt dokumentáltan 5,7% alatt a kiindulási HbA_{1c}-érték. A kiinduláskor a betegek 95%-ánál metasztatikus urotheliális carcinoma állt fenn, míg 5%-uknak nem reszekábilis urotheliális carcinomája volt. A betegek 72%-ának volt visceralis metasztázisa a kiinduláskor, és ez a betegek 22%-ánál májmetasztázist jelentett. A betegek 85%-a urotheliális carcinoma (UC) szövettannal rendelkezett, 6%-nál laphámsejtes differenciálódással kevert UC, 2%-nál pedig egyéb hisztológiai variánsokkal kevert UC állt fenn. A betegek 46%-a volt alkalmatlan ciszplatin-kezelésre, és a randomizáláskor a ciszplatin-kezelésre alkalmatlanok aránya 54% volt. A 877 beteg közül, akiknél rendelkezésre állt szövetminta a PD-L1-expresszió vizsgálatához, a daganat 58%-uk esetében CPS ≥ 10 mellett expresszált PD-L1-et, míg 42%-uk esetében CPS < 10 mellett. A medián utánkövetési idő 17,3 hónap volt (tartomány: 0,3–37,2 hónap).

Az elsődleges hatásossági végpont a RECIST v1.1 alapján BICR-rel (vak, független központi leletezés-Blinded Independent Central Review) értékelt OS és progressziómentes túlélés (PFS) volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a RECIST v1.1 alapján BICR-rel értékelt objektív válaszarány (ORR).

A vizsgálat az OS, a PFS és az ORR statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotinra randomizált betegek esetén, gemcitabin és platinaalapú kemoterápia kombinációjával összehasonlítva.

Az EV-302 vizsgálat hatásossági eredményeit a 8. táblázat, valamint az 5. és a 6. ábra összesíti.

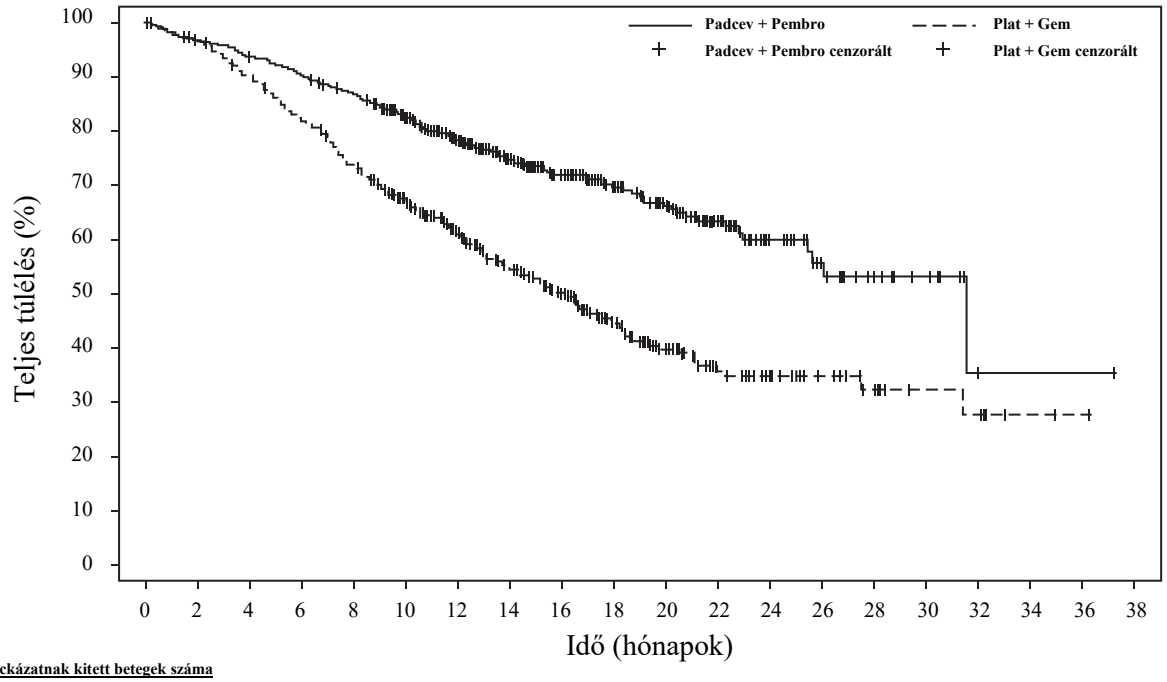
8. táblázat – Hatásossági eredmények az EV-302 vizsgálatban

Végpont	**Padcev + pembrolizumab n = 442**	**Gemcitabin + platina n = 444**
Teljes túlélés		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	133 (30,1)	226 (50,9)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)[a]	31,5 (25,4; –)	16,1 (13,9; 18,3)
Relatív hazárd[b] (95%-os CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
Kétoldalas p-érték[c]	< 0,00001	
Progressziómentes túlélés[d]		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	223 (50,5)	307 (69,1)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)[a]	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Relatív hazárd[b] (95%-os CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
Kétoldalas p-érték[c]	< 0,00001	
Objektív válaszarány (CR + PR)[d,f]		
Megerősített ORR (%) (95%-os CI)[e]	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Kétoldalas p-érték[g]	< 0,00001	
Terápiás válasz időtartama[d,f]		
Medián idő hónapokban (95%-os CI)[a]	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = nem érték el.

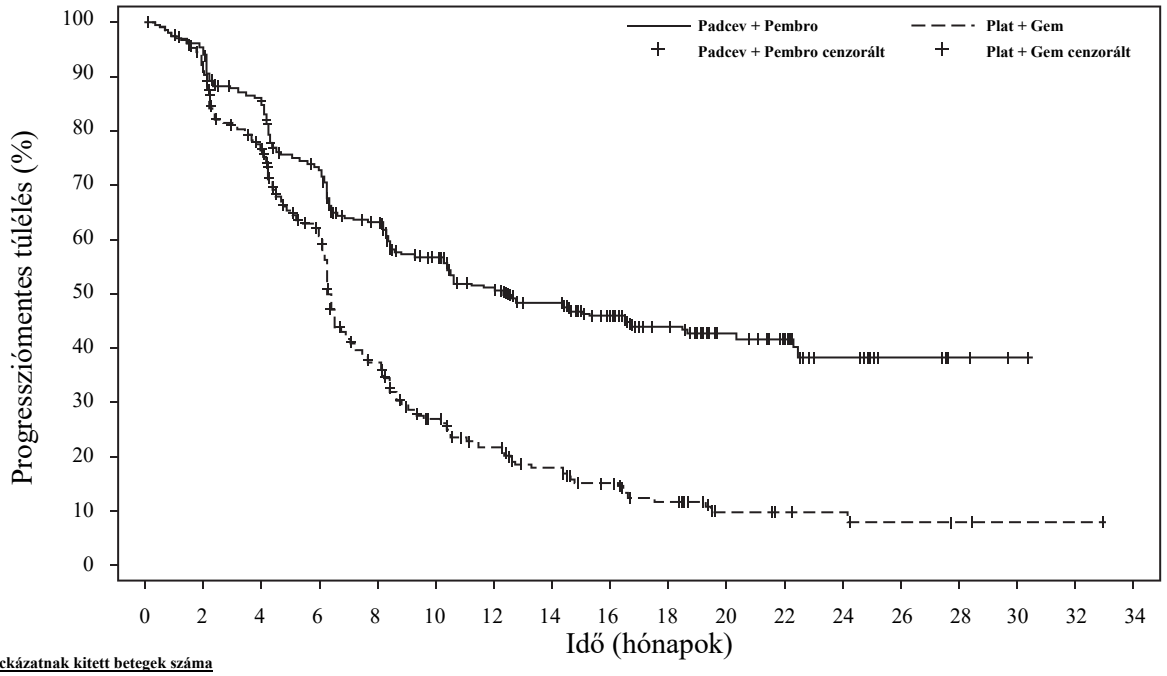
a. A kiegészítő log-log transzformációs módszer alapján (Collett, 1994).
b. Stratifikált Cox-féle arányos hazárd-modell alapján. 1-nél kisebb relatív hazárd az enfortumab vedotin és pembrolizumab kombinációját kapó kar előnyét jelenti.
c. Stratifikált log-rang próba alapján.
d. A RECIST v1.1 használatával, BICR-rel értékelve.
e. A Clopper–Pearson-módszer alapján (Clopper, 1934).
f. Csak a kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező betegeket vették figyelembe (n = 437 a pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotin esetén, n = 441 a gemcitabin és platina kombinációja esetén). A terápiás válasz időtartamát a reagálókra vonatkozóan határozták meg.
g. A Cochran-Mantel-Haenszel teszt alapján a PD-L1 expresszió, a ciszplatinra való alkalmasság és a májmetasztázisok alapján stratifikálva.

5. ábra: Kaplan–Meier teljes túlélési görbe, EV-302



Kockázatnak kitett betegek száma																			
Padcev + Pembro	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Plat + Gem	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

6. ábra: Kaplan–Meier progressziómentes túlélési görbe, EV-302



Kockázatnak kitett betegek száma																	
Padcev + Pembro	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1	
Plat + Gem	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1

Monoterápiaként alkalmazott enfortumab vedotin

Korábban kezelt lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális carcinoma

EV-301

A monoterápiaként alkalmazott Padcev hatásosságát a nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú, multicentrikus EV-301 vizsgálatban értékelték, melybe 608 olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális carcinomában szenvedő beteget vontak be, akiket korábban platinaalapú kemoterápiával és PD-1 vagy PD-L1-gátlóval kezeltek. A vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt, a másodlagos végpontok pedig a PFS és az ORR voltak (a PFS-t és az ORR-t vizsgálói értékelés alapján, a RECIST v1.1 használatával értékelték ki). A betegeket 1:1 arányban randomizálták, vagy 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján alkalmazott 1,25 mg/ttkg enfortumab vedotin-kezelésre, vagy az alábbi kemoterápiák egyikének alkalmazására (a vizsgálóorvosa döntésétől függően): docetaxel 75 mg/m^2 (38%), paclitaxel 175 mg/m^2 (36%) vagy vinflunin 320 mg/m^2 (25%) 21 napos ciklusok 1. napján.

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

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

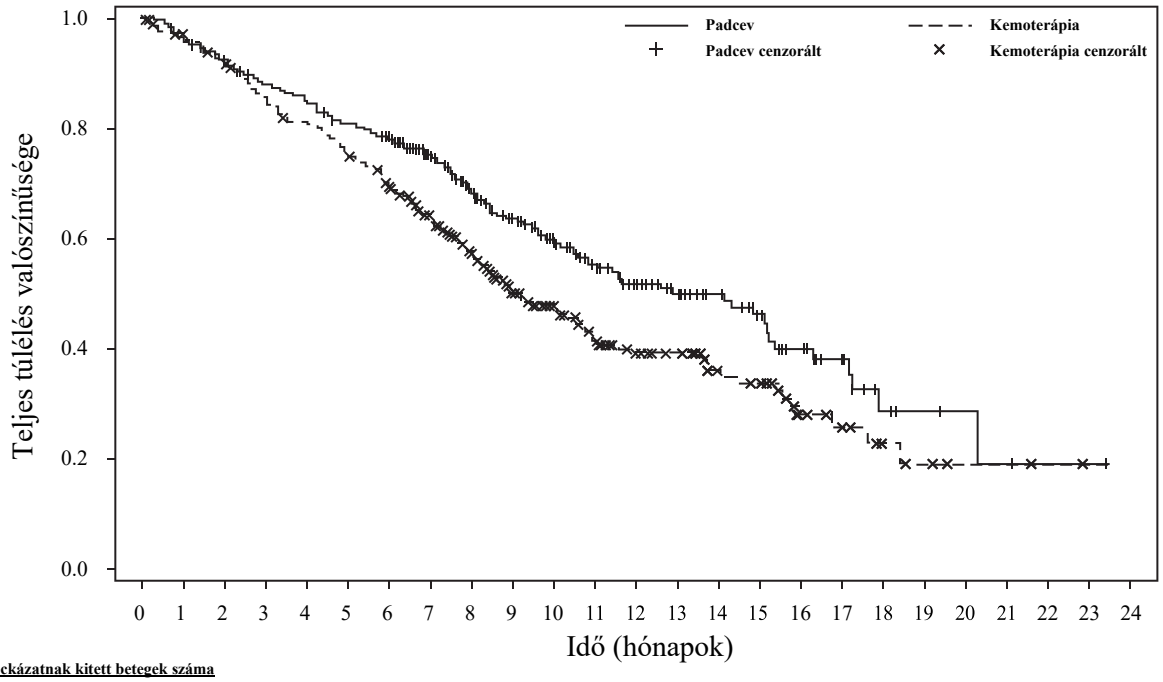
A 9. táblázat az EV-301 vizsgálat hatásossági eredményeit foglalja össze 11,1 hónapos medián utánkövetési idő elteltével (95%-os CI: 10,6–11,6).

9. táblázat – Hatásossági eredmények az EV-301 vizsgálatban

Végpont	**Padcev n = 301**	**Kemoterápia n = 307**
Teljes túlélés		
Eseményeket tapasztaló betegek száma (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Egyoldali p-érték	0,00142[a]	
Progressziómentes túlélés[b]		
Eseménynek kitett betegek száma (%)	201 (66,8)	231 (75,2)
Medián idő hónapokban (95%-os CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Egyoldali p-érték	< 0,00001[c]	
Objektív válaszarány (CR + PR)[b]		
ORR (%) (95%-os CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Egyoldali p-érték	< 0,001[d]	
Teljes válasz (CR) aránya (%)	4,9	2,7
Részleges válasz (PR) aránya (%)	35,8	15,2
Terápiás válasz időtartama (DOR)		
Medián idő hónapokban (95%-os CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

a. Előre meghatározott hatásossági határérték = 0,00679; egyoldali (korrigálva a 301 megfigyelt halálozás alapján)
b. RECIST v1.1 szerinti vizsgálói értékelés alapján megállapítva
c. Előre meghatározott hatásossági határérték = 0,02189; egyoldali (korrigálva a 432 megfigyelt PFS1-esemény alapján)
d. Előre meghatározott hatásossági határérték = 0,025; egyoldali (korrigálva a 100%-os információhányad alapján)

7. ábra: Kaplan-Meier teljes túlélési görbe, EV-301



Kockázatnak kitett betegek száma																								
Padcev	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Kemoterápia	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

Kiválasztás

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Rassz és nem

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

A metasztatikus urotheliális carcinomában (UC) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatok adatain alapuló populációs farmakokinetikai elemzés eredményei szerint nem volt jelentős különbség az ADC expozíciójában, a nem konjugált MMAE átlagos koncentrációjában azonban 37%-os, illetve 16%-os növekedést figyeltek meg az enyhe májkárosodásban (összbilirubin 1–1,5 × ULN és GOT bármennyi, vagy összbilirubin ≤ ULN és GOT > ULN) szenvedő, korábban kezelt, illetve korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális carcinomás betegeknél a normál májfunkcióval rendelkezőkhöz képest. Az enfortumab vedotint mindössze néhány olyan betegnél vizsgálták, akiknél közepesen súlyos (n = 5) vagy súlyos (n = 1) májkárosodás volt jelen. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásnak (összbilirubin > 1,5 × ULN és GOT bármennyi), illetve a májtranszplantációnak az ADC vagy nem konjugált MMAE farmakokinetikájára kifejtett hatása nem ismert.

Fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés előrejelzései

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

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

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

In vitro vizsgálatok

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a nem konjugált MMAE a P-gp efflux transzporter szubsztrátja és nem inhibitora. *In vitro* vizsgálatok megállapították, hogy a nem konjugált MMAE nem szubsztrátja az emlőrák-rezisztencia-fehérjének (BCRP), a multidrog rezisztencia fehérje 2-nek (MRP2), az organikus aniontranszporter polipeptid 1B1 vagy 1B3-nak (OATP1B1 vagy OATP1B3), az organikus kationtranszporter 2-nek (OCT2) vagy az organikus aniontranszporter 1 vagy 3-nak (OAT1 vagy OAT3). A nem konjugált MMAE klinikailag releváns koncentráció mellett nem gátolta az epesó-exportáló pumpát (BSEP), valamint a P-gp-t, BCRP-t, MRP2-t, OCT1-et, OCT2-t, OAT1-et, OAT3-at, OATP1B1-et vagy OATP1B3-at.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

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

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

Nem végeztek dedikált preklinikai biztonságossági vizsgálatokat a pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott enfortumab vedotinra vonatkozóan.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Trehalóz-dihidrát
Poliszorbát 20 (E432)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Feloldott oldat az injekciós üvegben

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

A dózis beadásához szükséges hígított oldat infúziós zsákban

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üvegek

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Padcev 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegben

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

Padcev 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegben

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

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

Elkészítésre és alkalmazásra vonatkozó utasítások

Feloldás egyadagos injekciós üvegben

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

Hígítás infúziós zsákban

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

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

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

Alkalmazás

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

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

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

Megsemmisítés

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. április 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Svájc

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km. 65,561
04013 Latina Scalo (LT)
Olaszország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

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

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

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

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

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

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

PADCEV 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
enfortumab vedotin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg enfortumab vedotint tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően 10 mg enfortumab vedotint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidint, hisztidin-hidroklorid-monohidrátot, trehalóz-dihidrátot és poliszorbát 20-at (E432) tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.
Nem fagyasztható!

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1615/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

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

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldást és hígítást követően iv. alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

PADCEV 30 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
enfortumab vedotin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg enfortumab vedotint tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően 10 mg enfortumab vedotint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidint, hisztidin-hidroklorid-monohidrátot, trehalóz-dihidrátot és poliszorbát 20-at (E432) tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.
Nem fagyasztható!

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1615/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

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

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldást és hígítást követően iv. alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGKÁRTYA TARTALMA

BETEGKÁRTYA

PADCEV
(enfortumab vedotin)

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

FONTOS BIZTONSÁGOSSÁGI INFORMÁCIÓK BETEGEKNEK

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

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

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

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

FONTOS INFORMÁCIÓK A BETEG EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÓINAK

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

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

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

Nevem: _____
Telefonszámom: _____
Vészhelyzetben értesítendő: _____
Vészhelyzetben értesítendő telefonszáma: _____
Hematológus/onkológus/onkológiai ápoló neve: _____
Telefonszáma: _____
Munkaidőn túli telefonszám: _____
Kórházam neve: _____
Kórházam telefonszáma: _____
PADCEV-kezelés kezdetének dátuma:_____

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

Mielőtt ezt a gyógyszert alkalmaznák Önnél, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

Ezt a gyógyszert önmagában vagy pembrolizumabbal kombinációban, felnőtteknél alkalmazzák a húgyhólyagrák (uroteliális karcinóma) nevű daganatos betegség kezelésére.

A Padcevet olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél a daganat átterjedt a húgyhólyag izomrétegébe, és esetleg egy közeli nyirokcsomóba is, de a test más részeire nem. A kezelést a húgyhólyag műtéti eltávolítása előtt alkalmazzák (neoadjuváns terápia), majd a műtét után folytatják (adjuváns terápia) annak érdekében, hogy segítsenek megelőzni a daganat kiújulását.

Padcevet akkor kap a beteg, amikor a daganat terjed, vagy az már nem távolítható el műtéti úton.

A Padcevet önmagában olyan betegeknél alkalmazzák, akik megelőzően már immunterápiás, valamint platinaalapú kemoterápiás kezelésben is részesültek.

Ez a gyógyszer pembrolizumabbal kombinációban is alkalmazható. Fontos, hogy elolvassa ennek a másik gyógyszernek a betegtájékoztatóját is. Kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Padcev alkalmazása előtt

Nem kaphat Padcevet

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, ha:

- fennáll Önnél az alábbi, bőrreakcióra utaló tünetek bármelyike:
  - kiütés vagy viszketés, ami a kezelést követően rosszabbodik vagy kiújul;
  - hólyagosodó vagy lemezesen hámló bőr;
  - fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájban, orrban, torokban vagy a nemiszervek területén;
  - láz vagy influenzaszerű tünetek;
  - vagy duzzadt nyirokcsomók.

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

- magas vércukorszintre utaló bármilyen tünetet tapasztal, például gyakori vizelést, fokozott szomjúságot, homályos látást, zavartságot, álmosságot, étvágytalanságot, gyümölcsös illatú leheletet, hányingert, hányást vagy gyomorfájást. A kezelés során magas vércukorszint alakulhat ki.

- tüdőproblémákat (pneumonitiszt vagy intersticiális tüdőbetegséget), illetve új vagy súlyosbodó tüneteket tapasztal, pl. nehézlégzést, légszomjat vagy köhögést. Az ilyen tüdőproblémák gyakrabban jelentkezhetnek, amikor ezt a gyógyszert pembrolizumabbal együtt alkalmazzák. Ha ezek bármelyikét tapasztalja, kezelőorvosa szüneteltetheti a kezelést a tünetek javulásáig vagy csökkentheti az adagot. Ha a tünetek rosszabbodnak, kezelőorvosa teljesen leállíthatja a kezelést.

- fertőzése van, vagy úgy gondolja, hogy fertőzése lehet. Egyes fertőzések súlyosak és életveszélyesek lehetnek.

- idegrendszeri problémára (neuropátia) utaló tüneteket tapasztal, például zsibbadtság, bizsergés vagy tűszúrásszerű érzés a kezében vagy a lábában, izomgyengeség. Ha ezek bármelyikét tapasztalja, kezelőorvosa szüneteltetheti a kezelést vagy csökkentheti az adagot a tünetek javulásáig. Ha a tünetek rosszabbodnak, előfordulhat, hogy kezelőorvosa teljesen leállítja a kezelést.

- a kezelés során szemproblémák, például szemszárazság tünete jelentkezik. A Padcev alkalmazása során szemszárazság alakulhat ki.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Padcev

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

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

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

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

Ha Ön a gyógyszer alkalmazásának megkezdésekor fogamzóképes nő, ajánlott hatékony fogamzásgátló módszert alkalmaznia a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a Padcev-kezelés befejezését követően még legalább további 6 hónapig.

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

Az ezzel a készítménnyel kezelt férfiak számára a kezelés megkezdése előtt javasolt az ondó fagyasztása és tárolása. Az ezzel a készítménnyel kezelt férfiak számára nem ajánlott a gyermeknemzés a kezelés ideje alatt, valamint az utolsó adagot követően legalább 4 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Padcev poliszorbát 20-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,40 mg poliszorbát 20-at tartalmaz a Padcev 20 mg-os, illetve 0,60 mg poliszorbát 20-at tartalmaz a Padcev 30 mg-os adagjaiban. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Padcevet?

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

Mennyi Padcevet fog kapni?

Az önmagában alkalmazott készítmény javasolt adagja 1,25 mg/testtömeg kg a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján. Pembrolizumabbal történő együttes alkalmazáskor a készítmény javasolt adagja 1,25 mg/testtömegkilogramm a 21 napos ciklusok 1. és 8. napján. Kezelőorvosa dönti el, hogy hány kezelésre van szüksége.

Hogyan történik a Padcev beadása?

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

Ha kimarad egy adag Padcev

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

Ha abbamarad a Padcev alkalmazása

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A lehetséges mellékhatások némelyike súlyos lehet:

- **Bőrreakciók (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízist és egyéb súlyos kiütések, úgymint gyógyszerrel kapcsolatos szimmetrikus intertriginózus és flexurális exanthema).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő, súlyos bőrreakcióra utaló jelek bármelyikét tapasztalja: kiütés vagy viszketés, ami a kezelést követően rosszabbodik vagy kiújul, hólyagosodó vagy hámló bőr, fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájban, orrban, torokban vagy a nemiszervek területén, láz vagy influenzaszerű tünetek vagy duzzadt nyirokcsomók (gyakoriság nem ismert).

- **Magas vércukorszint (hiperglikémia).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő, magas vércukorszintre utaló tünetek bármelyikét tapasztalja: gyakori vizelés, fokozott szomjúság, homályos látás, zavartság, álmosság, étvágytalanság, gyümölcsös illatú lehelet, hányinger, hányás vagy gyomorfájás (10-ből több mint 1 beteget érinthet).

- **A cukorbetegség súlyos szövődménye, magas ketonszinttel a vérben, amely a vért savasabbá teheti (diabéteszes ketoacidózis)** (gyakoriság nem ismert).

- **Tüdőproblémák (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha új vagy súlyosbodó tüneteket, pl. nehézlégzést, légszomjat vagy köhögést tapasztal (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Idegrendszeri problémák (perifériás neuropátia, például motoros neuropátia, szenzomotoros neuropátia, paresztézia, hipesztézia és izomgyengeség).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha zsibbadtságot, a kezében vagy a lábában jelentkező zsibbadást vagy tűszúrásszerű érzést vagy izomgyengeséget tapasztal (10-ből több mint 1 beteget érinthet).

- **A Padcev szivárgása a vénából az infúzió helye körüli szövetekbe (extravazáció).** Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, vagy kérjen orvosi segítséget, ha vörösséget, duzzanatot, viszketést vagy diszkomfortot tapasztal az infúzió helyén. Ha a Padcev szivárogni kezd az injekció beadásának helyén vagy a vénából, és a környező bőrbe vagy szövetekbe jut, az infúzió helyén kialakuló reakciót okozhat. Ezek a reakciók az infúzió beadását követően azonnal, de akár napokkal később is jelentkezhetnek (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Súlyos fertőzés (szepszis), amikor a baktériumok és azok méreganyagai (toxinjai) a vérben keringenek, amely szervi károsodáshoz vezet** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Legyengült immunrendszerű betegeknél előforduló fertőzések (gombás fertőzések)** (gyakoriság nem ismert).

- **Tüdőgyulladás (pneumonia)** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **Infúzióval összefüggő reakciók**
  Bizonyos gyógyszertípusok (a monoklonális antitestek) olyan infúzióval kapcsolatos reakciókat okozhatnak, mint például:
  - alacsony vérnyomás

- nyelvduzzanat
- légzési nehézség (diszpnoe)
- láz
- hidegrázás
- bőrpír (kipirulás)
- viszketés
- kiütés
- hányás
- általános rossz közérzet

– Általában az ilyen típusú reakciók az infúzió befejezését követő néhány perctől néhány óráig terjedő időszakban jelentkeznek. Ugyanakkor az infúzió befejezése után több órával is kialakulhatnak, de ez nem gyakori. Az infúzióval összefüggő reakciók 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek.

Egyéb lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatásokat jelentették a Padcev pembrolizumabbal kombinációban történő alkalmazásakor olyan húgyhólyagrák esetén, amely a húgyhólyag izomrétegébe és esetleg egy közeli nyirokcsomóba is átterjedt, de a test más részeire nem, valamint az átterjedt, vagy műtéttel el nem távolítható húgyhólyagrák esetén:

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

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

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia)
- rendellenes járás (járászavar)
- szemvörösség
- csalánkiütés a bőrön
- vörösség a bőrön
- gyulladt, viszkető, repedezett és száraz foltok a bőrön
- vörösség és bizsergés a tenyéren vagy a talpakon
- lemezesen hámló bőr
- testszerte jelentkező, lemezesen hámló bőr
- szájfekély
- kiütés kísérő tünetekkel: viszketés, vörösség, vörös dudorok vagy vörös foltok a bőrön, folyadékkal telt hólyagok, nagy terjedelmű hólyagok, bőrelváltozások
- emelkedett lipázszint (a hasnyálmirigy működésével kapcsolatos vérvizsgálati eredmény)

- izomgyulladás (myositis)
- a vérlemezkék alacsony szintje, amely vérzéshez és véraláfutás kialakulásához vezethet (trombocitopénia)

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bőrirritáció
- bőr égő érzése
- az idegek működését befolyásoló problémák, melyek különös érzeteket vagy mozgási nehézségeket okoznak
- allergiás bőrreakció
- kiütés kísérő tünetekkel: céltáblaszerű foltok, lemezesen hámló bőr, folyadékkal telt lapos hólyagok
- hajlatokban, többek között a lágyékhajlatban jelentkező gyulladás
- hólyagok vagy hólyagszerű elváltozások a bőrön
- csak a lábszárakon és lábfejeken jelentkező gyulladás vagy viszketés

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy a nélkül
- a bőr elszíneződése vagy kóros elsötétedése (bőr hiperpigmentáció, bőrelszíneződés, pigmentációs zavar)

A Padcev önmagában történő alkalmazása mellett a következő mellékhatásokról számoltak be:

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

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

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

- a vérlemezkék alacsony szintje, amely vérzéshez és véraláfutás kialakulásához vezethet (trombocitopénia)

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy a nélkül
- a bőr elszíneződése vagy kóros elsötétedése (bőr hiperpigmentáció, bőrelszíneződés, pigmentációs zavar)

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Padcevet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Padcev?

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

- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, trehalóz-dihidrát és poliszorbát 20 (E432) (lásd a 2. pont „A Padcev poliszorbát 20-at tartalmaz” című részét).

Milyen a Padcev külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Padcev por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egy fehér-törtfehér liofilizált por.
A Padcev 1 injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Hollandia

Gyártó:
Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Írország

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

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

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

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

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

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Lietuva
Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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
Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Elkészítésre és alkalmazásra vonatkozó utasítások

Feloldás egyadagos injekciós üvegben

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

Hígítás infúziós zsákban

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

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

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

Alkalmazás

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

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

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

Megsemmisítés

A Padcev egyszeri felhasználásra szolgál.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.