

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Padcev 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Padcev 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Padcev 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Padcev 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Viename mililitre paruošto tirpalo yra 10 mg enfortumabo vedotino.

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Padcev derinant su pembrolizumabu skirtas suaugusių pacientų, sergančių neoperuotinu arba metastaziniu urotelio vėžiu ir kuriems gali būti taikoma chemoterapija platinos preparatais, pirmaeiliam gydymui.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Rekomenduojama enfortumabo vedotino monoterapijos dozė yra 1,25 mg/kg (iki didžiausios 125 mg dozės pacientams, kurių svoris ≥ 100 kg), kuri vartojama infuzijos į veną būdu per 30 minučių 28 dienų ciklo 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Skiriant deriniu su pembrolizumabu, rekomenduojama enfortumabo vedotino dozė yra 1,25 mg/kg (iki didžiausios 125 mg dozės pacientams, kurių svoris ≥ 100 kg), kuri vartojama infuzijos į veną būdu per 30 minučių kiekvieno 3 savaitių (21 dienos) ciklo 1-ą ir 8-ą dienomis tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Rekomenduojama pembrolizumabo dozė yra po 200 mg kas 3 savaites arba po 400 mg kas 6 savaites, kuri suleidžiama infuzijos į veną būdu per 30 minučių. Pacientams pembrolizumabo reikia leisti po to, kai tą pačią dieną jiems buvo leidžiama enfortumabo vedotino. Papildomos informacijos apie pembrolizumabo dozavimą ieškokite pembrolizumabo PCS.

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

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

2 lentelė. Enfortumabo vedotino dozės pertraukimas, sumažinimas ir nutraukimas lokaliai išplitusiu arba metastaziniu urotelio vėžiu sergantiems pacientams

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas*
Odos reakcijos	Įtariamasis Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas (SDS) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN), arba pūslinės pažeidimai	Nedelsiant atidėti gydymą ir nukreipti specializuotai priežiūrai.
	Patvirtintas SDS arba TEN; 4 laipsnio arba pasikartojantis 3 laipsnio	Gydymą nutraukti visam laikui.
	Sunkėjanti 2 laipsnio 2 laipsnio, pasireiškianti su karščiavimu 3 laipsnio	- Gydymą atidėti, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio. - Reikia apsvarstyti galimybę nukreipti specializuotai priežiūrai. - Gydymą tęsti skiriant tokią pat dozę arba apsvarstyti galimybę dozę sumažinti vienu dozės lygiu (žr. 1 lentelę).
Hiperglikemija	Gliukozės koncentracija kraujyje $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	- Gydymą sustabdyti, kol padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje sumažės iki $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). - Gydymą tęsti skiriant tokią pat dozę.
Pneumonitas / intersticinė plaučių liga (IPL)	2 laipsnio	Gydymą atidėti, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio, po to gydymą tęsti skiriant tokią pat dozę arba apsvarstyti galimybę dozę sumažinti vienu dozės lygiu (žr. 1 lentelę)
	≥ 3 laipsnio	Gydymą nutraukti visam laikui.
Periferinė neuropatija	2 laipsnio	- Gydymą atidėti, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio. - Jei pasireiškė pirmą kartą, gydymą tęsti skiriant tokią pat dozę. - Jei pasikartojo, gydymą atidėti, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio, tada gydymą tęsti sumažinus vienu dozės lygiu (žr. 1 lentelę).
	≥ 3 laipsnio	Gydymą nutraukti visam laikui.

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

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Pacientams, kurių amžius ≥ 65 metų, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas [bendrojo bilirubino koncentracija yra $1-1,5 \times$ viršutinė normos riba (VNR) ir bet koks AST aktyvumas arba bendrojo bilirubino koncentracija $\leq$ VNR ir $AST > VNR$] dozės koreguoti nereikia. Enfortumabo vedotino poveikis buvo vertintas ribotam skaičiui pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Tikėtina, kad pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, sisteminė MMAE (citotoksinio vaisto) ekspozicija padidės, todėl reikia atidžiai stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reiškinių. Kadangi duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų sutrikimas, yra nedaug, specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Odos reakcijos

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

Gauta pranešimų apie vartojant enfortumabą vedotiną pasireiškusias lengvas ir vidutinio sunkumo odos reakcijas, daugiausia apie makulopapulinį išbėrimą. Odos reakcijų pasireiškė dažniau, kai enfortumabas vedotinas buvo skiriamas deriniu su pembrolizumabu, palyginti su enfortumabo

vedotino monoterapija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, gydytiems enfortumabu vedotinu, taip pat (daugiausia per pirmąjį gydymo ciklą) pasireiškė sunkių nepageidaujamų odos reakcijų, įskaitant mirtinus SDS ir TEN atvejus.

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

Pneumonitas / IPL

Pacientams, gydytiems enfortumabo vedotinu, pasireiškė sunkus, gyvybei pavojingas arba mirtinas pneumonitas / IPL. Pneumonitas / IPL, įskaitant sunkius reiškinius, pasireiškė dažniau, kai enfortumabas vedotinas buvo skiriamas deriniu su pembrolizumabu, palyginti su enfortumabo vedotino monoterapija (žr. 4.8 skyrių).

Stebėkite, ar pacientams nepasireiškia pneumonito / IPL požymių ir simptomų, pvz., hipoksija, kosulys, dusulys ar intersticiniai infiltratai radiologinių tyrimų vaizduose. Esant ≥ 2 laipsnio reiškiniams, turėtų būti skiriama kortikosteroidų (pvz., pradinė 1–2 mg/kg per parą prednizono arba lygiavertė dozė, kuri po to mažinama). Jeigu pasireiškia 2 laipsnio pneumonitas / IPL, nutraukite Padcev vartojimą ir apsvarstykite galimybę sumažinti dozę. Visam laikui nutraukite Padcev vartojimą, jeigu pasireiškia ≥ 3 laipsnio pneumonitas / IPL (žr. 4.2 skyrių).

Hiperglikemija

Hiperglikemija ir diabetinė ketoacidozė (DKA), įskaitant mirtinus atvejus, pasireiškė enfortumabu vedotinu gydytiems pacientams nepriklausomai nuo to, ar jie prieš gydymą sirgo cukriniu diabetu (žr. 4.8 skyrių). Hiperglikemija dažniau pasireiškė pacientams, kuriems hiperglikemija arba didelis kūno masės indeksas (≥ 30 kg/m²) jau buvo nustatyti anksčiau. Pacientai, kurių pradinė HbA_{1c} koncentracija buvo ≥ 8 %, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ar hiperglikemija arba kuriems yra rizika susirgti cukriniu diabetu ar hiperglikemija, prieš vartojant vaistinį preparatą ir periodiškai gydymo metu atsižvelgiant į klinikines indikacijas reikia tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Jei gliukozės koncentracija kraujyje padidėjusi ir yra $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl), gydymą Padcev reikia atidėti, kol gliukozės koncentracija kraujyje sumažės iki $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl), ir skirti atitinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios infekcijos

Buvo pranešta apie sunkias infekcijas, tokias kaip sepsis arba pneumonija (įskaitant mirtinas baigtis), pacientams, gydytiems Padcev. Gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neužsikrečiama galimai sunkiomis infekcijomis.

Periferinė neuropatija

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

Akių sutrikimai

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

Ekstravazacija infuzijos vietoje

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

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui bei kontracepcijos priemonės

Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Vaisingoms moterims reikia patarti per 7 dienų laikotarpį prieš gydymo enfortumabu vedotinu pradžią atlikti nėštumo testą ir gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Enfortumabu vedotinu gydomiems vyrams nerekomenduojama pradėti vaiko gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Padcev dozės.

Paciento informacinis paketas

Vaistinių preparatą skiriantis gydytojas su pacientu turi aptarti gydymo Padcev, įskaitant gydymą kartu su pembrolizumabu, riziką. Kartu su kiekvienu receptu pacientui reikia pateikti informacinį lapelį ir paciento kortelę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Kitų vaistinių preparatų poveikis enfortumabui vedotinui

CYP3A4 inhibitoriai, substratai ar induktoriai

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcijos metodai

Vaisingoms moterims rekomenduojama per 7 dienų laikotarpį prieš gydymo pradžią atlikti nėštumo testą. Vaisingoms moterims reikia patarti gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo nutraukimo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Enfortumabu vedotinu gydomiems vyrams nerekomenduojama pradėti vaiko gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Padcev dozės.

Nėštumas

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

Žindymas

Nežinoma, ar enfortumabo vedotino išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Padcev metu ir bent 6 mėn. po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Padcev gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enfortumabo vedotino monoterapija

Enfortumabo vedotino monoterapijos saugumas buvo įvertintas 793 pacientams, kuriems buvo skirta bent viena 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino dozė dviejų I fazės tyrimų (EV-101 ir EV-102), trijų II fazės tyrimų (EV-103, EV-201 ir EV-203) ir vieno III fazės tyrimo (EV-301) metu (žr. 3 lentelę). Pacientų gydymo enfortumabu vedotinu trukmės mediana buvo 4,7 mėnesio (intervalas: nuo 0,3 iki 55,7 mėnesio).

Vartojant enfortumabą vedotiną dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo alopecija (47,7 %), sumažėjęs apetitas (47,2 %), nuovargis (46,8 %), viduriavimas (39,1 %), periferinė sensorinė neuropatija (38,5 %), pykinimas (37,8 %), niežėjimas (33,4 %), disgeuzija (30,4 %), anemija (29,1 %), sumažėjęs svoris (25,2 %), makulopapulinis išbėrimas (23,6 %), odos sausumas (21,8 %), vėmimas (18,7 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (17 %), hiperglikemija (14,9 %), akių sausumas (12,7 %), alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (12,7 %) ir išbėrimas (11,6 %).

Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %) buvo viduriavimas (2,1 %) ir hiperglikemija (2,1 %). Dvidešimt vienas procentas pacientų visam laikui nutraukė enfortumabo vedotino vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų; dažniausia nepageidaujama reakcija (≥ 2 %), dėl kurios buvo nutrauktas vaistinio preparato vartojimas, buvo periferinė sensorinė neuropatija (4,8 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo pertrauktas gydymas, pasireiškė 62 % pacientų; dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %), dėl kurių buvo pertrauktas vaistinio preparato vartojimas, buvo periferinė sensorinė neuropatija (14,8 %), nuovargis (7,4 %), makulopapulinis išbėrimas (4 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (3,4 %), alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (3,2 %), anemija (3,2 %), hiperglikemija (3,2 %), sumažėjęs neutrofilų skaičius (3 %), viduriavimas (2,8 %), išbėrimas (2,4 %) ir periferinė motorinė neuropatija (2,1 %). Trisdešimt aštuoniems procentams pacientų reikėjo sumažinti dozę dėl nepageidaujamos reakcijos; dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %), dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, buvo periferinė sensorinė neuropatija (10,3 %), nuovargis (5,3 %), makulopapulinis išbėrimas (4,2 %) ir sumažėjęs apetitas (2,1 %).

Enfortumabo vedotino derinys su pembrolizumabu

Kai enfortumabas vedotinas vartojamas deriniu su pembrolizumabu, prieš pradėdami gydymą vadovaukitės pembrolizumabo PCS.

Enfortumabo vedotino saugumas skiriant deriniu su pembrolizumabu buvo įvertintas 564 pacientams, kuriems buvo skirta bent viena 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino dozė deriniu su pembrolizumabu vieno II fazės tyrimo (EV-103) ir vieno III fazės tyrimo (EV-302) metu (žr. 3 lentelę). Pacientų gydymo enfortumabu vedotinu kartu su pembrolizumabu trukmės mediana buvo 9,4 mėnesio (intervalas: nuo 0,3 iki 34,4 mėnesio).

Vartojant enfortumabą vedotiną deriniu su pembrolizumabu dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos buvo periferinė sensorinė neuropatija (53,4 %), niežėjimas (41,1 %), nuovargis (40,4 %), viduriavimas (39,2 %), alopecija (38,5 %), makulopapulinis išbėrimas (36 %), sumažėjęs svoris (36 %), sumažėjęs apetitas (33,9 %), pykinimas (28,4 %), anemija (25,7 %), disgeuzija (24,3 %), odos sausumas (18,1 %), alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (16,8 %), hiperglikemija (16,7 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (15,4 %), akių sausumas (14,4 %), vėmimas (13,3 %), makulinis išbėrimas (11,3 %), hipotirozė (10,5 %) ir neutropenija (10,1 %).

Dažniausiai pasireiškusių (≥ 2 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (3 %) ir pneumonitas (2,3 %). Trisdešimt šeši procentai pacientų visam laikui nutraukė enfortumabo vedotino vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų; dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %), dėl kurių buvo nutrauktas vaistinio preparato vartojimas, buvo periferinė sensorinė neuropatija (12,2 %) ir makulopapulinis išbėrimas (2 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo pertrauktas gydymas enfortumabu vedotinu, pasireiškė 72 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %), dėl kurių buvo pertrauktas vaistinio preparato vartojimas, buvo periferinė sensorinė neuropatija (17 %), makulopapulinis išbėrimas (6,9 %), viduriavimas (4,8 %), nuovargis (3,7 %), pneumonitas (3,7 %), hiperglikemija (3,4 %), neutropenija (3,2 %), padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (3 %), niežėjimas (2,3 %) ir anemija (2 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo sumažinta enfortumabo vedotino dozė, pasireiškė 42,4 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %), dėl kurių buvo sumažinta vaistinio preparato dozė, buvo periferinė sensorinė neuropatija (9,9 %), makulopapulinis išbėrimas (6,4 %), nuovargis (3,2 %), viduriavimas (2,3 %) ir neutropenija (2,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo pastebėtos enfortumabo vedotino monoterapijos ar enfortumabo vedotino derinio su pembrolizumabu klinikinių tyrimų metu arba apie kurias buvo pranešta enfortumabą vedotiną vartojant po jo registracijos, išvardytos šiame skyriuje pagal dažnio kategoriją. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios enfortumabu vedotinu gydytiems pacientams

	Monoterapija	Derinys su pembrolizumabu
Infekcijos ir infestacijos		
Dažnas	Sepsis, pneumonija	Sepsis, pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	Anemija	Anemija
Dažnas	Trombocitopenija	Trombocitopenija
Dažnis nežinomas ¹	Neutropenija, febrilinė neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius	Neutropenija, febrilinė neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius
Endokrininiai sutrikimai		
Labai dažnas		Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažnas	Hiperglikemija, sumažėjęs apetitas	Hiperglikemija, sumažėjęs apetitas
Dažnis nežinomas ¹	Diabetinė ketoacidozė	Diabetinė ketoacidozė
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	Periferinė sensorinė neuropatija, disgeuzija	Periferinė sensorinė neuropatija, disgeuzija
Dažnas	Periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensomotorinė neuropatija, parestezija, hipostezija, eisenos sutrikimas, raumenų silpnumas	Periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensomotorinė neuropatija, parestezija, hipostezija, eisenos sutrikimas, raumenų silpnumas
Nedažnas	Demielinizuojanti polineuropatija, polineuropatija, toksinis poveikis nervų sistemai, motorinė disfunkcija, dizestezija, raumenų atrofija, neuralgija, šėvinio nervo paralyžius, jutimo praradimas, odos deginimo pojūtis, deginimo pojūtis	Toksinis poveikis nervų sistemai, dizestezija, generalizuota miastenija (<i>myasthenia gravis</i>), neuralgija, šėvinio nervo paralyžius, odos deginimo pojūtis
Akių sutrikimai		

Labai dažnas	Akių sausumas	Akių sausumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Labai dažnas		Pneumonitas / IPL ²
Dažnas	Pneumonitas / IPL ²	
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažnas	Alopecija, niežėjimas, išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, odos sausumas	Alopecija, niežėjimas, makulopapulinis išbėrimas, odos sausumas, makulinis išbėrimas
Dažnas	Vaistinio preparato sukeltas išbėrimas, odos eksfoliacija, konjunktyvitas, pūslinis dermatitas, pūslės, stomatitas, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, egzema, eritema, eriteminis išbėrimas, makulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, pūslinis išbėrimas	Išbėrimas, odos eksfoliacija, konjunktyvitas, pūslinis dermatitas, pūslės, stomatitas, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, egzema, eritema, eriteminis išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežintis išbėrimas, pūslinis išbėrimas, daugiaformė raudonė (<i>erythema multiforme</i>), dermatitas
Nedažnas	Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas, daugiaformė raudonė (<i>erythema multiforme</i>), eksfoliacinis išbėrimas, pemfigoidas, makulovezikulinis išbėrimas, dermatitas, alerginis dermatitas, kontaktinis dermatitas, iššutimas, odos sudirginimas, stazinis dermatitas, kraujo pūslės	Vaistinio preparato sukeltas išbėrimas, generalizuotas eksfoliacinis dermatitas, eksfoliacinis išbėrimas, pemfigoidas, kontaktinis dermatitas, iššutimas, odos sudirginimas, stazinis dermatitas
Dažnis nežinomas ¹	Toksinė epidermio nekrolizė, odos hiperpigmentacija, odos spalvos pakitimas, pigmentacijos sutrikimas, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, epidermio nekrozė, su vaistiniais preparatais susijusi simetrinė raukšlių ir lenkiamųjų paviršių egzantema	Toksinė epidermio nekrolizė, odos hiperpigmentacija, odos spalvos pakitimas, pigmentacijos sutrikimas, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, epidermio nekrozė, su vaistiniais preparatais susijusi simetrinė raukšlių ir

		lenkiamųjų paviršių egzantema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Dažnas		Miozitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažnas	Nuovargis	Nuovargis
Dažnas	Ekstravazacija infuzijos vietoje	Ekstravazacija infuzijos vietoje
Tyrimai		
Labai dažnas	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, sumažėjęs svoris	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, sumažėjęs svoris
Dažnas		Lipazės aktyvumo padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija	Su infuzija susijusi reakcija

¹Remiantis pasauline patirtimi po vaistinio preparato registracijos.

²Išskaitant: ūminį respiracinį distreso sindromą, autoimuninę plaučių ligą, imuninės sistemos sukeltą plaučių ligą, intersticinę plaučių ligą, plaučių drumstumą, organizuojančią pneumoniją, pneumonitą, plaučių fibrozę, toksinį poveikį plaučiams ir sarkoidozę.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imunogeniškumas

Iš viso buvo tirti 697 pacientai siekiant nustatyti jų imunogeniškumą 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino monoterapijos dozei; 16 pacientų pradinio vertinimo metu buvo patvirtintas teigiamas antikūnų prieš vaistinių preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA) tyrimo rezultatas, o iš pacientų, kurių tyrimo rezultatas pradinio vertimo metu buvo neigiamas (n = 681), iš viso 24 (3,5 %) vėliau buvo gautas teigiamas rezultatas.

Iš viso buvo tirta 490 pacientų siekiant nustatyti jų imunogeniškumą enfortumabui vedotinui pavartojus enfortumabo vedotino derinant su pembrolizumabu; 24 pacientams pradinio vertinimo metu buvo patvirtintas teigiamas ADA tyrimo rezultatas, o iš pacientų, kurių tyrimo rezultatas pradinio vertinimo metu buvo neigiamas (N = 466), iš viso 14 (3 %) vėliau buvo gautas teigiamas rezultatas. Tiek po enfortumabo vedotino monoterapijos, tiek po jo vartojimo derinant su pembrolizumabu, su gydymu susijusio antikūnų prieš enfortumabą vedotiną susidarymo dažnis buvo panašus.

Dėl nedidelio skaičiaus pacientų, kuriems buvo nustatyta antikūnų prieš Padcev, negalima daryti jokių išvadų apie galimą imunogeniškumo poveikį vaistinio preparato veiksmingumui, saugumui ar farmakokinetikai.

Odos reakcijos

Klinikinių enfortumabo vedotino monoterapijos tyrimų metu odos reakcijos pasireiškė 57 % (452) iš 793 pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino. Sunkios (3 ar 4 laipsnio) odos reakcijos pasireiškė 14 % (108) pacientų. Daugiausiai iš jų pasireiškė makulopapulinis išbėrimas, stomatitas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas arba vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas. Laiko mediana iki sunkių

odos reakcijų pasireiškimo pradžios buvo 0,7 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 8,2 mėnesio). Sunkios odos reakcijos pasireiškė 4,3 % (34) pacientų. Iš pacientų, kuriems pasireiškė odos reakcijų ir kuriems buvo gauta duomenų apie šių reakcijų išnykimą (N = 366), 61 % pacientų paskutinio vertinimo metu jos buvo visiškai išnykusios, 24 % pacientų būklė buvo pagerėjusi iš dalies, o 15 % – nebuvo pagerėjusi. Iš 39 % pacientų, kuriems paskutinio vertinimo metu buvo likusių odos reakcijų, 38 % pasireiškė ≥ 2 laipsnio reiškiniai.

Klinikinių enfortumabo vedotino, skiriamo derinant su pembrolizumabu, tyrimų metu odos reakcijos pasireiškė 70 % (392) iš 564 pacientų. Daugiausiai iš šių odos reakcijų pasireiškė makulopapulinis išbėrimas, makulinis išbėrimas ir papulinis išbėrimas. Sunkios (3 ar 4 laipsnio) odos reakcijos pasireiškė 17 % (97) pacientų (3 laipsnio: 16 %, 4 laipsnio: 1%). Laiko mediana iki sunkių odos reakcijų pasireiškimo pradžios buvo 1,7 mėnesio (intervalas: nuo 0,1 iki 17,2 mėnesio). Iš pacientų, kuriems pasireiškė odos reakcijų ir kuriems buvo gauta duomenų apie šių reakcijų išnykimą (N = 391), 59 % pacientų paskutinio vertinimo metu jos buvo visiškai išnykusios, 30 % pacientų būklė buvo pagerėjusi iš dalies, o 10 % – nebuvo pagerėjusi. Iš 41 % pacientų, kuriems paskutinio vertinimo metu buvo likusių odos reakcijų, 27 % pacientų pasireiškė ≥ 2 laipsnio reiškiniai.

Pneumonitas / IPL

Klinikinių enfortumabo vedotino monoterapijos tyrimų metu pneumonitas / IPL pasireiškė 26 (3,3 %) iš 793 pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino. Sunkus (3 ar 4 laipsnio) pneumonitas / IPL pasireiškė mažiau nei 1 % pacientų (3 laipsnio: 0,5 %, 4 laipsnio: 0,3 %). Dėl pneumonito / IPL enfortumabo vedotino vartojimą nutraukė 0,5 % pacientų. Mirties atvejų dėl pneumonito / IPL nebuvo. Laiko iki bet kurio laipsnio pneumonito / IPL pasireiškimo mediana buvo 2,7 mėnesio (intervalas nuo 0,6 iki 6,0 mėnesio), o trukmės mediana – 1,6 mėnesio (intervalas nuo 0,1 iki 43,0 mėnesio). Iš 26 pacientų, kuriems pasireiškė pneumonitas / IPL, 8 (30,8 %) simptomai išnyko.

Klinikinių enfortumabo vedotino, skiriamo derinant su pembrolizumabu, tyrimų metu pneumonitas / IPL pasireiškė 58 (10,3 %) iš 564 pacientų. Sunkus (3 ar 4 laipsnio) pneumonitas / IPL pasireiškė 20 pacientų (3 laipsnio: 3,0 %, 4 laipsnio: 0,5 %). Dėl pneumonito / IPL enfortumabo vedotino vartojimą nutraukė 2,1 % pacientų. Du pacientus dėl pneumonito / IPL ištiko mirtis. Laiko mediana iki bet kurio laipsnio pneumonito / IPL pasireiškimo pradžios buvo 4 mėnesiai (intervalas: nuo 0,3 iki 26,2 mėnesio).

Hiperglikemija

Klinikinių enfortumabo vedotino monoterapijos tyrimų metu hiperglikemija (gliukozės koncentracija kraujyje $> 13,9$ mmol/l) pasireiškė 17 % (133) iš 793 pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino. Sunkūs hiperglikemijos reiškiniai pasireiškė 2,5 % pacientų, 7 % pacientų pasireiškė sunki (3 ar 4 laipsnio) hiperglikemija, o 0,3 % pacientų ištiko mirtis: vienas iš jų mirė dėl hiperglikemijos, o kitas – dėl diabetinės ketoacidozės. Kuo didesnis buvo pacientų kūno masės indeksas arba pradinė hemoglobino A1C (HbA1c) koncentracija, tuo buvo dažnesni 3-4 laipsnio hiperglikemijos atvejai. Laiko mediana iki hiperglikemijos pasireiškimo pradžios buvo 0,5 mėnesio (intervalas: nuo 0 iki 20,3). Iš pacientų, kuriems pasireiškė hiperglikemija ir kuriems buvo gauta duomenų apie jos išnykimą (N = 106), 66 % pacientų paskutinio vertinimo metu hiperglikemija buvo visiškai išnykusi, 19 % pacientų būklė buvo pagerėjusi iš dalies, o 15 % – nebuvo pagerėjusi. Iš 34 % pacientų, kuriems paskutinio vertinimo metu buvo liekamoji hiperglikemija, 64 % pacientų pasireiškė ≥ 2 laipsnio reiškiniai.

Periferinė neuropatija

Klinikinių enfortumabo vedotino monoterapijos tyrimų metu periferinė neuropatija pasireiškė 53 % (422) iš 793 pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino. Penkiems procentams pacientų pasireiškė sunki (3 ar 4 laipsnio) periferinė neuropatija, įskaitant sensorinius ir motorinius reiškinius. Laiko mediana iki ≥ 2 laipsnio periferinės neuropatijos pasireiškimo pradžios buvo 5 mėnesiai (intervalas: nuo 0,1 iki 20,2). Iš pacientų, kuriems pasireiškė neuropatija ir kuriems buvo gauta duomenų apie jos išnykimą (N = 340), 14 % pacientų paskutinio vertinimo metu neuropatija buvo

visiškai išnykusi, 46 % pacientų būklė buvo pagerėjusi iš dalies, o 41 % – nebuvo pagerėjusi. Iš 86 % pacientų, kuriems paskutinio vertinimo metu buvo liekamoji neuropatija, 51 % pacientų pasireiškė ≥ 2 laipsnio reiškiniai.

Akių sutrikimai

Klinikinių enfortumabo vedotino monoterapijos tyrimų metu 30 % pacientų, gydytų 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino doze, pasireiškė akių sausumas. Dėl akių sausumo gydymą laikinai pertraukė 1,5 % pacientų, o 0,1 % pacientų jį nutraukė visam laikui. Sunkus (3 laipsnio) akių sausumas pasireiškė tik 3 pacientams (0,4 %). Laiko mediana iki akių sausumo pasireiškimo buvo 1,7 mėnesio (intervalas: nuo 0 iki 30,6 mėnesio).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Enfortumabo vedotino derinant su pembrolizumabu poveikis buvo tirtas 173 pacientams, kurių amžius < 65 metų, ir 391 ≥ 65 metų amžiaus pacientui. Paprastai nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis ≥ 65 metų amžiaus pacientams, lyginant su < 65 metų amžiaus, ypač sunkių nepageidaujamų reiškinių (atitinkamai 56,3 % ir 35,3 %) ir ≥ 3 laipsnio reiškinių (atitinkamai 80,3 % ir 64,2 %). Panašūs rezultatai stebėti naudojant chemoterapijos lyginamąjį preparatą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

Enfortumabas vedotinas yra nektiną-4 (ant urotelio vėžio ląstelių paviršiaus esantį adhezijos baltymą) veikiantis antikūno ir vaistinio preparato konjugatas (AVK). Jis sudarytas iš žmogaus antikūnui IgG1 kappa visiškai identiško antikūno, proteazės skaidomu maleimidokaproilo valino-citrulino rišikliu konjuguoto su mikrovamzdelius ardančiu preparatu MMAE. Ikiklininiai duomenys rodo, kad enfortumabo vedotino veikimą prieš vėžį lemia AVK prisijungimas prie nektiną-4 ekspresuojančių ląstelių, po kurio vyksta AVK-nektino-4 komplekso internalizacija ir MMAE išsiskyrimas proteolitinio skilimo būdu. Dėl MMAE išsiskyrimo sutrikdomas mikrovamzdelių tinklas ląstelėje, o tai blokuoja ląstelės ciklą, lemia apoptozę bei imunogeninę ląstelės žūtį. MMAE, išsiskyres iš enfortumabo vedotino veikiamų ląstelių, gali difunduoti į nektiną-4 mažai ekspresuojančias gretimas ląsteles ir taip sukelti citotoksinę ląstelių žūtį. Enfortumabo vedotino derinys su PD-1 inhibitoriais padidina priešnavikinį aktyvumą, atitinkantį vienas kitą papildančius mechanizmus – MMAE lemiamą citotoksinį poveikį ląstelėms ir imunogeninės ląstelių žūties indukciją, taip pat imuninės funkcijos aktyvinimą dėl PD-1 slopinimo.

Širdies elektrofiziologija

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Enfortumabas vedotinas derinant su pembrolizumabu

Anksčiau negydytas lokaliai išplitęs arba metastazinis urotelio vėžys

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Padcev derinant su pembrolizumabu veiksmingumas buvo vertinamas atvirame atsitiktinių imčių 3 fazės daugiacentriame tyrime EV-302 (KEYNOTE-A39), kuriame dalyvavo 886 pacientai, sergantys neoperuočinu arba metastaziniu urotelio vėžiu, kuriems anksčiau nebuvo taikomas sisteminis lokaliai išplitusios arba metastazinės ligos gydymas. Pacientai, kuriems buvo taikyta neoadjuvantinė chemoterapija, arba pacientai, kuriems buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija po cistektomijos, į tyrimą buvo įtraukti, jei pasikartojimas pasireiškė nuo gydymo pabaigos praėjus > 12 mėnesių. Pacientams nebuvo taikomas gydymas cisplatina, jei jie atitiko bent vieną iš šių kriterijų: glomerulų filtracijos greitis (GFG) nuo 30 iki 59 ml/min., funkcinės būklės įvertinimas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) skalę ≥ 2 , klausos praradimas ≥ 2 laipsnio arba III klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association* (NYHA) klasifikaciją stazinis širdies nepakankamumas.

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo atrinkti vartoti enfortumabo vedotino derinant su pembrolizumabu (A grupė) arba jiems buvo taikoma chemoterapija gemcitabinu ir platinos preparatais (cisplatina arba karboplatina) (B grupė). A grupės pacientams 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino dozė buvo vartojama infuzijos į veną būdu per 30 minučių 21 dienos ciklo 1-ą ir 8-ą dienomis, o po enfortumabo vedotino dozės suleidimo 21 dienos ciklo 1-ą dieną praėjus maždaug 30 minučių, buvo leidžiama 200 mg pembrolizumabo. B grupės pacientams 21 dienos ciklo 1-ą ir 8-ą dienomis buvo leidžiama 1 000 mg/m² gemcitabino ir 21 dienos ciklo 1-ą dieną – 70 mg/m² cisplatinos arba

karboplatinosis (AUC = 4,5 arba 5 mg/ml/min. pagal vietines rekomendacijas). Gydymas buvo tęsiamas tol, kol liga pradėjo progresuoti, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba buvo pasiektas didžiausias gydymo ciklų skaičius (6 chemoterapijos ciklai; 35 pembrolizumabo ciklai; didžiausias enfortumabo vedotino ciklų skaičius nenustatytas).

Pacientams, atsitiktine tvarka atrinktiems į chemoterapijos gemcitabino ir platinos preparatais grupę, buvo leidžiama skirti palaikomąjį imunoterapinį gydymą (pvz., avelumabu). Atsitiktinės imtys buvo stratifikuotos pagal tinkamumą gydyti cisplatina (tinkamas, palyginti su netinkamu), PD-L1 ekspresiją (CPS $\geq$ 10, palyginti su CPS $<$ 10) ir metastazių kepenyse buvimą (yra, palyginti su nėra). PD-L1 koduojančių genų raiška buvo pagrįsta *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx* rinkiniu.

Pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių metastazių CNS, nepraeinanti $\geq$ 2 laipsnio sensorinė arba motorinė neuropatija, nesureguliuotas cukrinis diabetas, apibrėžtas kaip $\geq$ 8 % hemoglobino A1C (HbA1c) koncentracija arba $\geq$ 7 % HbA1c koncentracija su susijusiais diabeto simptomais, autoimuninė liga arba sveikatos būklė, dėl kurios reikėjo gydyti imunosupresantais, pneumonitas ar kitos intersticinės plaučių ligos formos, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Amžiaus mediana buvo 69 metai (intervalas: nuo 22 iki 91), 77 % pacientų buvo vyrai; dauguma pacientų buvo baltiečiai (67 %) arba azijiečiai (22 %). Pacientų funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG skalę tyrimo pradžioje buvo 0 (49 %), 1 (47 %) arba 2 (3 %). Keturiasdešimt septynių procentų pacientų dokumentais patvirtinta pradinė HbA1c koncentracija buvo $<$ 5,7 %. Tyrimo pradžioje 95 % pacientų sirgo metastaziniu urotelio vėžiu, o 5 % pacientų – neoperuotinu urotelio vėžiu. Septynisdešimt dviems procentams pacientų tyrimo pradžioje buvo nustatyta visceralinių metastazių, iš jų 22 % – metastazių kepenyse. Aštuoniasdešimt penkiems procentams pacientų histologiškai nustatyta urotelio karcinoma (UK), 6 % – mišri UK su plokščiųjų ląstelių diferenciacija, o 2 % – mišri UK ir kiti histologiniai variantai. Atsitiktinės atrankos metu keturiasdešimt šeši procentai pacientų buvo netinkami, o 54 % – tinkami gydyti cisplatina. Iš 877 tirtų pacientų, kurių audiniai buvo tinkami PD-L1 koduojančių genų raiškai tirti, 58 % pacientų turėjo navikų, kurių PD-L1 koduojančių genų raiška buvo $\geq$ 10 CPS, o 42 % pacientų turėjo navikų, kurių PD-L1 koduojančių genų raiška buvo $<$ 10 CPS. Šio tyrimo tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 17,3 mėnesiai (intervalas: nuo 0,3 iki 37,2).

Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI) ir išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertinti atlikus koduotą nepriklausomą centrinę apžvalgą (angl. *blinded independent central review*, BICR) pagal RECIST v1.1 kriterijus. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė objektyvaus atsako dažnį (OAD), įvertintą atlikus BICR pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Tyrimas parodė statistiškai reikšmingą BI, IBLP ir OAD pagerėjimą pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo atrinkti gydyti enfortumabu vedotinu derinant su pembrolizumabu, palyginti su chemoterapija gemcitabinu ir platinos preparatais.

EV-302 tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje ir 1 bei 2 pav.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai EV-302 tyrime

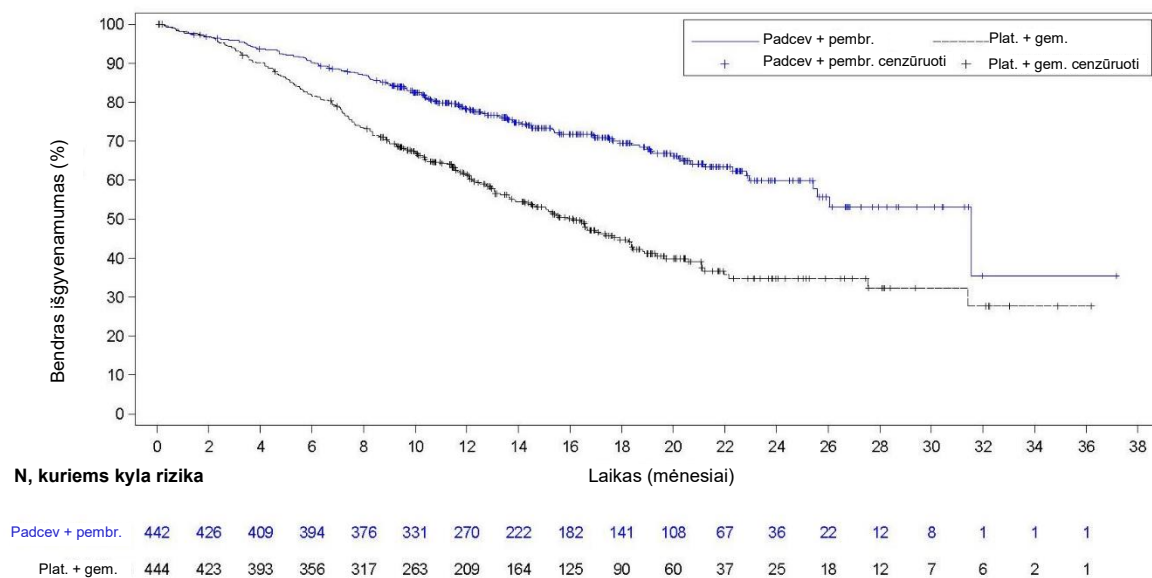
Centek: Vėlesnį gydymą rezultatai EV-302 tyrimo

Vertinamoji baigtis	Padcev kartu su pembrolizumabu n = 442	Gemcitabinas kartu su platina n = 444
Bendras išgyvenamumas		
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediana mėnesiais (95 % PI) ^a	31,5 (25,4; –)	16,1 (13,9; 18,3)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,468 (0,376; 0,582)	
Dvipusio kriterijaus p vertė ^c	< 0,00001	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^d		
Pacientų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediana mėnesiais (95 % PI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,450 (0,377; 0,538)	
Dvipusio kriterijaus p vertė ^c	< 0,00001	
Objektyvaus atsako dažnis (VA + DA)^{d,f}		
Patvirtintas OAD (%) (95 % PI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Dvipusio kriterijaus p vertė ^g	< 0,00001	
Atsako trukmė^{d,f}		
Mediana mėnesiais (95 % PI) ^a	NP (20,2; –)	7,0 (6,2; 10,2)

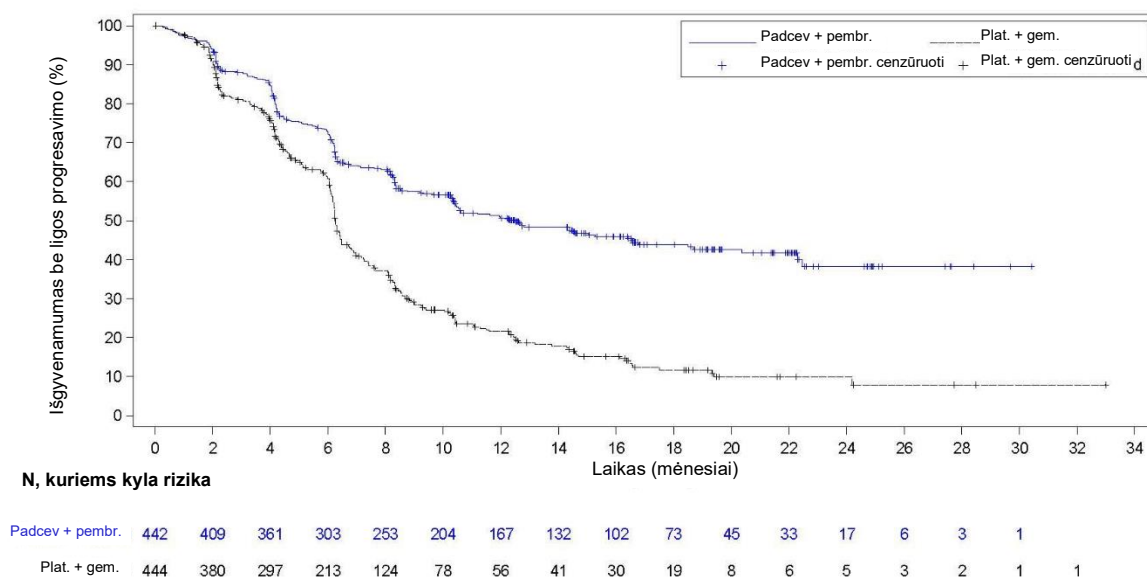
NP = nepasiekta.

- Remiantis papildomu dvigubo logaritmo transformacijos metodu (Collett, 1994).
- Remiantis stratifikuotu Kokso proporcingos rizikos modeliu. Rizikos santykis < 1 rodo gydymo enfortumabu vedotinu kartu su pembrolizumabu pranašumą.
- Remiantis stratifikuotu „log-rank“ testu.
- Atliekant BICR pagal RECIST v1.1 kriterijus.
- Remiantis Kloperio-Pirsono metodu (Clopper 1934).
- Įtraukti tik tie pacientai, kurių liga tyrimo pradžioje buvo išmatuojama (n = 437 enfortumabo vedotino kartu su pembrolizumabu grupėje, n = 441 gemcitabino ir platinos grupėje). Buvo apskaičiuota pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, atsako trukmė.
- Remiantis Kochrano-Mantelio-Henselio testu, stratifikuotu pagal PD-L1 ekspresiją, tinkamumą gydyti cisplatina ir metastazes kepenyse.

1 paveikslas. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo kreivė, EV-302



2 paveikslas. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivė, EV-302



Anksčiau gydytas lokaliai išplitęs arba metastazinis urotelio vėžys

EV-301

Padcev monoterapijos veiksmingumas buvo vertinamas atvirame atsitiktinių imčių III fazės daugiacentriame tyrime EV-301, kuriame dalyvavo 608 pacientai, sergantys lokaliai išplitusiu arba metastaziniu urotelio vėžiu, kuriems anksčiau buvo taikoma chemoterapija platinos preparatais ir skirtas gydymas programuotos ląstelės žūties receptoriaus-1 (PD-1) arba programuotos ląstelės žūties ligando-1 (PD-L1) inhibitoriumi. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI), o antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir objektyvaus atsako dažnis (OAD) [IBLP ir OAD buvo įvertinti tyrėjų pagal RECIST v1.1 kriterijus]. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo atrinkti vartoti 1,25 mg/kg enfortumabo vedotino 28 dienų ciklo 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis arba, tyrėjo nuožiūra, jiems buvo taikomas kuris nors iš toliau nurodytų chemoterapijos būdų: 75 mg/m² docetakselio (38 %), 175 mg/m² paklitakselio (36 %) arba 320 mg/m² vinflunino (25 %) 21 dienos ciklo 1-ą dieną.

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

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

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

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai EV-301 tyrime

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

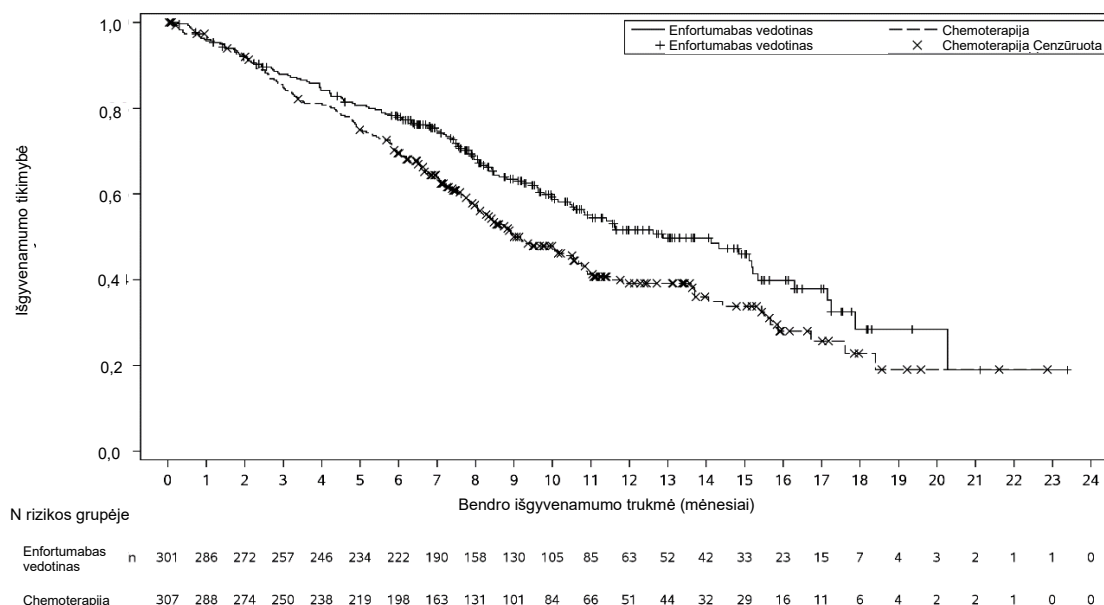
*iš anksto nustatyta veiksmingumo riba = 0,00679, vienpusio kriterijaus vertė (pakoreguota atsižvelgiant į nustatytą 301 mirtį)

[†]tyrėjo vertinta pagal RECIST v1.1 kriterijus

[‡]iš anksto nustatyta veiksmingumo riba = 0,02189, vienpusio kriterijaus vertė (pakoreguota atsižvelgiant į nustatytus 432 ILP1 reiškinus)

[§]iš anksto nustatyta veiksmingumo riba = 0,025, vienpusio kriterijaus vertė (pakoreguota atsižvelgiant į 100 % informacijos dalį)

3 paveikslas. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo kreivė, EV-301



Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Ekskrecija

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

nekonjuguoto MMAE pavidalu. Didžioji rasto nekonjuguoto MMAE kiekio dalis išsiskyrė su išmatomis (72 %). Tikėtina, kad vartojant enfortumabą vedotiną nekonjuguoto MMAE ekskrecijos pobūdis bus panašus.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

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

Rasė ir lytis

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant metastazinių UV sergančių pacientų klinikinių tyrimų duomenis, nepastebėta jokių reikšmingų pacientų, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija $1\text{--}1,5 \times \text{VNR}$ ir bet koks AST aktyvumas arba bendro bilirubino koncentracija $\leq \text{VNR}$ ir $\text{AST} > \text{VNR}$) AVK ekspozicijos skirtumų, o anksčiau gydytu ir anksčiau negydytu lokaliai išplitusiu arba metastaziniu urotelio vėžiu sergančių pacientų nekonjuguoto MMAE vidutinė koncentracija buvo atitinkamai 37 % ir 16 % didesnė, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ($n = 5$) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ($n = 1$) ir su kuriais buvo atlikti enfortumabo vedotino tyrimai, skaičius ribotas. Vidutinio ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (bendro bilirubino koncentracija $> 1,5 \times \text{VNR}$ ir bet kuris AST) arba kepenų transplantacijos poveikis AVK ar nekonjuguoto MMAE farmakokinetikai nežinomas.

Fiziologiškai pagrįsto farmakokinetikos modeliavimo prognozės

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

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

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

izoformas. Nekonjuguotas MMAE neindukuoja jokių pagrindinių CYP450 fermentų žmogaus hepatocituose.

Tyrimai in vitro

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

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

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

Specialių enfortumabo vedotino derinant su pembrolizumabu ikiklinikinių saugumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Trehalozės dihidratas
Polisorbatas 20

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

Paruoštas tirpalas flakone

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

Praskiestas dozavimo tirpalas infuzijos maišelyje

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidaryti flakonai

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

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Padcev 20 mg flakonas su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui

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

Padcev 30 mg flakonas su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui

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

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruošimo ir vartojimo instrukcijos

Paruošimas vienos dozės flakone

1. Laikykitės vaistinių preparatų nuo vėžio tinkamo ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.
2. Tirpindami miltelius ir ruošdami tirpalą laikykitės tinkamų aseptikos reikalavimų.
3. Apskaičiuokite rekomenduojamą dozę pagal paciento svorį, kad nustatytumėte reikalingų flakonų skaičių ir stiprumą (20 mg ar 30 mg).

4. Kiekvieną flakoną paruoškite toliau nurodytu būdu ir, jei įmanoma, sterilaus injekcinio vandens srovę nukreipkite palei flakono sienelės, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių:
 - a. 20 mg flakonas: įpilkite 2,3 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml enfortumabo vedotino;
 - b. 30 mg flakonas: įpilkite 3,3 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml enfortumabo vedotino.
5. Flakonus švelniai sukinėkite, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštą (-us) flakoną (-us) palikite bent 1 minutei nusistovėti, kad neliktų burbuliukų. Flakono nekratykite. Saugokite nuo tiesioginės saulės šviesos.
6. Apžiūrėkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, bespalvis ar šviesiai gelsvos spalvos, ir jame neturi būti matomų dalelių. Flakonus, kuriuose yra matomų dalelių arba kurių spalva pakitusi, išmeskite.

Skiedimas infuzijos maišelyje

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

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

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

Vartojimas

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

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

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

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinių preparatų ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS(-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. balandžio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinių preparatų pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

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

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Šveicarija

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

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

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

– **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

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

– **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

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

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

Informacijos pacientui paketas:

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

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PADCEV 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
enfortumabum vedotinum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/21/1615/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

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

PADCEV 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

enfortumabum vedotinum

Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti i.v. paruošus ir praskiedus.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PADCEV 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
enfortumabum vedotinum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti gamintojo pakuotėje.
Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1615/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

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

PADCEV 30 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

enfortumabum vedotinum

Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti i.v. paruošus ir praskiedus.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/ml

6. KITA

PACIENTO KORTELĖS TURINYS

PACIENTO KORTELĖ

PADCEV

(*enfortumabum vedotinum*)

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

SVARBI SAUGOS INFORMACIJA PACIENTAMS

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

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

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

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

SVARBI INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS PASLAUGŲ TEIKĖJAMS

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

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

Mano vardas, pavardė: _____
Mano kontaktinis numeris: _____
Kontaktinis asmuo skubiais atvejais: _____
Kontaktinis numeris skubiais atvejais: _____
Hematologo / onkologo / onkologijos slaugytojo vardas, pavardė: _____
Kontaktinis numeris: _____
Kontaktinis numeris nedarbo valandomis: _____
Mano ligoninės pavadinimas: _____
Mano ligoninės kontaktinis numeris: _____
PADCEV vartojimo pradžios data: _____

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Padcev ir kam jis vartojamas

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

Šis vaistas vienas arba derinant su pembrolizumabu vartojamas suaugusiems tam tikro vėžio, vadinamo šlapimo pūslės vėžiu (urotelio karcinoma), gydymui. Padcev skiriamas žmonėms, kurių vėžys išplitęs arba jo negalima pašalinti chirurginiu būdu.

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

Šis vaistas gali būti skiriamas derinant su pembrolizumabu. Svarbu perskaityti ir šio kito vaisto pakuotės lapelį. Jeigu turite klausimų, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Padcev

Padcev vartoti draudžiama

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

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei:

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

- arba patinę limfmazgiai.
- Tai gali būti sunkios odos reakcijos, kuri gali pasireikšti vartojant šį vaistą (ypač per kelias pirmąsias gydymo savaites), požymiai. Šį vaistą vartojant kartu su pembrolizumabu, odos reakcijų gali pasireikšti didesniai pacientų skaičiui. Jei tai pasireiškia, gydytojas Jus stebės ir gali Jums skirti vaistą odos ligai gydyti. Jis gali gydymą laikinai sustabdyti, kol simptomai susilpnės. Jei odos reakcija sustiprėja, gydytojas gali gydymą nutraukti. Šią informaciją taip pat rasite paciento kortelėje, pateikiamoje kartu su pakuote. Svarbu šią kortelę nešiotis su savimi ir parodyti bet kuriam jus apžiūrinčiam sveikatos priežiūros specialistui.
- Jums pasireiškia bet kuris padidėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomas, įskaitant dažną šlapinimąsi, sustiprėjusį troškulį, neryškų matymą, sumišimą, mieguistumą, apetito praradimą, vaisių kvapą iš burnos, pykinimą, vėmimą ar skrandžio skausmą. Gydymo metu gali padidėti cukraus kiekis kraujyje.
- Jums pasireiškia plaučių veiklos sutrikimų (pneumonitas / intersticinė plaučių liga) arba jeigu Jums pasireiškia naujų simptomų arba jie pasunkėja, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą, dusulį ar kosulį. Šį vaistą vartojant kartu su pembrolizumabu, plaučių veiklos sutrikimų gali pasireikšti dažniau. Jei tai pasireiškia, Jūsų gydytojas gali laikinai sustabdyti gydymą arba sumažinti dozę, kol simptomai susilpnės. Jei simptomai sustiprėja, gydytojas gali gydymą nutraukti.
- Jūs užsikrėtėte arba manote, kad užsikrėtėte infekcija. Kai kurios infekcijos gali būti rimtos ir kelti pavojų gyvybei.
- Jums pasireiškia bet kuris iš nervų sutrikimų (neuropatijos) simptomų, pvz.: tirpimas, dilgčiojimas ar dilgčiojimo pojūtis rankose ar pėdose arba raumenų silpnumas. Jei tai pasireiškia, gydytojas gali gydymą laikinai sustabdyti arba sumažinti dozę, kol simptomai susilpnės. Jei simptomai sustiprėja, gydytojas gali gydymą nutraukti.
- Jums gydymo metu pasireiškia akių sutrikimų, pvz., akių sausumas. Jums vartojant Padcev gali pasireikšti akių sausumo problemų.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Padcev

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

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

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

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

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

Jei pradėsite vartoti šį vaistą ir esate pastoti galinti moteris, gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po Padcev vartojimo nutraukimo naudokite veiksmingą kontracepcijos priemonę.

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

Šiuo vaistu gydomiems vyrams patariama prieš gydymą užšaldyti ir saugoti spermos mėginius. Šiuo vaistu gydomiems vyrams nepatariama pradėti vaiko gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei gydymo metu jaučiatės blogai, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti Padcev

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

Kiek Padcev Jums bus skiriama

Kai šis vaistas vartojamas vienas, rekomenduojama dozė yra 1,25 mg/kg 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis kas 28 dienas. Kai šis vaistas vartojamas kartu su pembrolizumabu, rekomenduojama dozė yra 1,25 mg/kg 1-ą ir 8-ą dienomis kas 21 dieną. Gydytojas nuspręs, kiek gydymo Jums reikia.

Kaip Jums bus skiriamas Padcev

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

Pamiršus pavartoti Padcev

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

Nustojus vartoti Padcev

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Kai kurie galimi šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs.

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

- **Sunki infekcija (sepsis), kai bakterijos ir jų toksinai cirkuliuoja kraujyje ir sukelia organų pažeidimus** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Plaučių infekcija (pneumonija) (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)
- **Plaučių infekcija (pneumonija)** (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)
- **Su infuzija susijusi reakcija**
Šio tipo vaistai (monokloniniai antikūnai) gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas, tokias kaip:
 - žemas kraujospūdis;
 - liežuvio patinimas;
 - pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys);
 - karščiavimas;
 - šaltkrėtis;
 - veido ir kaklo odos paraudimas;
 - niežulys;
 - išbėrimas;
 - pykinimas (vėmimas);
 - bendra pablogėjusi savijauta (negalavimas).

Paprastai tokios reakcijos pasireiškia nuo kelių minučių iki kelių valandų po infuzijos. Tačiau simptomai gali išsivystyti ir praėjus daugiau nei kelioms valandoms po infuzijos, bet tai yra reta. Su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Buvo pranešta apie toliau nurodytus šalutinio poveikio reiškinius Padcev vartojant vieną.

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

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

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

- nenormali eiseną (eisenos sutrikimas);
- akių paraudimas;
- odos dilgėlinė;
- odos paraudimas;
- uždegimo paveiktos, niežtinčios, įtrūkusios ir šiurkščios dėmės ant odos;
- delnų ir pėdų paraudimas ir dilgčiojimas;
- odos lupimasis;
- burnos opa;
- išbėrimas su lydinčiais simptomais: niežuliu, paraudimu, raudonais gumbeliais ar raudonomis dėmėmis ant odos, skysčio pripildytomis pūslelėmis, didelėmis pūslėmis, odos pažeidimais;
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje, dėl kurio gali atsirasti kraujavimas ir mėlynės (trombocitopenija).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

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

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius su karščiavimu arba be jo;
- odos spalvos pakitimas arba nenormalus patamsėjimas (odos hiperpigmentacija, odos spalvos pakitimas, pigmentacijos sutrikimas).

Buvo pranešta apie toliau nurodytus šalutinio poveikio reiškinius vartojant Padcev kartu su pembrolizumabu.

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

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

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

- nenormali eiseną (eisenos sutrikimas);
- akių paraudimas;
- odos dilgėlinė;
- odos paraudimas;
- išbėrimas;
- uždegimo paveiktos, niežtinčios, įtrūkusios ir šiurkščios dėmelės ant odos;
- delnų ir pėdų paraudimas ir dilgčiojimas;
- odos lupimasis;
- burnos opa;
- išbėrimas su lydinčiais simptomais: „jaučio akies“ formos dėmėmis, niežuliu, paraudimu, raudonais gumbeliais ar raudonomis dėmėmis ant odos, skysčio pripildytomis pūslelėmis, didelėmis pūslelėmis, odos pažeidimais;
- padidėjęs lipazės aktyvumas (nustatytas kraujo tyrimu, atliekamu kasos funkcijai įvertinti);
- raumenų uždegimas (miozitas);
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje, dėl kurio gali atsirasti kraujavimas ir mėlynės (trombocitopenija).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- odos sudirginimas;
- odos deginimo pojūtis;
- nervų funkciją veikiančys sutrikimai, sukeliantys keistą pojūtį arba judėjimo problemų;
- odos alerginės reakcijos;
- išbėrimas su lydinčiais simptomais: odos lupimusi, plokščiomis skysčio pripildytomis pūslėmis;
- viso kūno odos lupimasis;
- odos raukšlių, įskaitant kirkšni, uždegimas;
- pūslės arba į pūsles panašūs odos pažeidimai;
- uždegimas ar niežėjimas, pasireiškiantis tik ant kojų ir pėdų.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius su karščiavimu arba be jo;
- odos spalvos pakitimas arba nenormalus patamsėjimas (odos hiperpigmentacija, odos spalvos pakitimas, pigmentacijos sutrikimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Padcev

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Padcev sudėtis

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

Padcev išvaizda ir kiekis pakuotėje

Padcev milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai.

Padcev tiekiamas dėžutėje, kurioje yra 1 stiklo flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Airija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Kiti informacijos šaltiniai

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atsekamumas

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

Paruošimo ir vartojimo instrukcijos

Paruošimas vienos dozės flakone

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

Skiedimas infuzijos maišelyje

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

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

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

Vartojimas

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

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

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

Atliekų tvarkymas

Padcev skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą enfortumabo vedotino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie pneumoniją, gautus iš klinikinių tyrimų ir spontaninių pranešimų, įskaitant kai kuriais atvejais turinčius glaudų ryšį laiko atžvilgiu su vaistinio preparato vartojimu ir atvejus, kai nutraukus vaistinio preparato vartojimą poveikis išnyko, *PRAC* pranešėjas mano, kad tarp enfortumabo vedotino vartojimo ir pneumonijos yra bent jau pagrįstai galimas priežastinis ryšys. *PRAC* pranešėjas padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra enfortumabo vedotino, informacinius dokumentus būtina atitinkamai iš dalies pakeisti.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie trombocitopeniją, gautus iš klinikinių tyrimų ir spontaninių pranešimų, įskaitant kai kuriais atvejais turinčius glaudų ryšį laiko atžvilgiu su vaistinio preparato vartojimu ir atvejus, kai nutraukus vaistinio preparato vartojimą poveikis išnyko, *PRAC* pranešėjas mano, kad tarp enfortumabo vedotino vartojimo ir trombocitopenijos yra bent jau pagrįstai galimas priežastinis ryšys. *PRAC* pranešėjas padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra enfortumabo vedotino, informacinius dokumentus būtina atitinkamai iš dalies pakeisti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl enfortumabo vedotino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra enfortumabo vedotino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.