

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Padcev 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Padcev 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Padcev 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Padcev 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Muskuļus invazīvs urīnpūšļa vēzis (*muscle invasive bladder cancer, MIBC*)

Padcev kombinācijā ar pembrolizumabu, kā neoadjuvanta terapija, un pēc tam, turpinot pēc radikālas cistektomijas, kā adjuvanta terapija, ir indicēts pieaugušu pacientu ar rezecējamu muskuļus invazīvu urīnpūšļa vēzi (MIBC) ārstēšanai, kuriem nav piemērota cisplatīnu saturoša ķīmijterapija.

Nerezecējams vai metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis

Padcev kombinācijā ar pembrolizumabu ir indicēts nerezecējama vai metastātiska urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža pirmās izvēles ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija.

Lokāli progresējošs vai metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

1. tabula. Enfortumaba vedotīna ieteicamā deva kombinācijā ar pembrolizumabu*

Indikācija	Enfortumaba vedotīna ieteicamā deva	Terapijas ilgums
Neoadjuvanta un adjuvanta muskuļus invazīva urīnpūšļa vēža (MIBC) terapija	Enfortumaba vedotīns 1,25 mg/kg (maksimāli līdz 125 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 100 kg) 21 dienas cikla 1. un 8. dienā.	<u>Pacienti, kuriem cisplatīna terapija nav piemērota</u> Neoadjuvants: 3 cikli vai līdz slimības progresēšanai, kas izslēdz radikālu cistektomiju ar ārstniecisku nolūku, vai līdz nepieņemamai toksicitātei. Adjuvants: 6 cikli vai līdz slimības recidīvam vai nepieņemamai toksicitātei.
Nerezecējams vai metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis	Enfortumaba vedotīns 1,25 mg/kg (maksimāli līdz 125 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 100 kg) 21 dienas cikla 1. un 8. dienā.	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

*Pacientiem pembrolizumabs jāievada pēc enfortumaba vedotīna, ja to ievada tajā pašā dienā. Papildu informāciju par pembrolizumaba devām skatīt pembrolizumaba zāļu aprakstā.

2. tabula. Enfortumaba vedotīna ieteicamā deva monoterapijas veidā

Indikācija	Enfortumaba vedotīna ieteicamā deva	Terapijas ilgums
Lokāli progresējošs vai metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis	Enfortumaba vedotīns 1,25 mg/kg (maksimāli līdz 125 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 100 kg) 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

3. tabula. Enfortumaba vedotīna ieteicamās devas samazināšana nevēlamo blakusparādību gadījumā

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

Devas pielāgošana

4. tabula. Enfortumaba vedotīna devas lietošanas pārtraukšana, samazināšana vai lietošanas izbeigšana

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana*
Ādas reakcijas	Aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) vai toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) vai bulloziem bojājumiem	Nekavējoties pārtraukt lietošanu un nosūtīt pie speciālista pēc palīdzības.
	Apstiprināts SJS vai TEN; 4. pakāpe vai recidīvs 3. pakāpē	Pilnīgi izbeigt lietošanu.
	2. pakāpes pasliktināšanās 2. pakāpe ar drudzi 3. pakāpe	- Pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei; - Apsvērt nosūtīšanu pie speciālista; - Atsākt lietot to pašu devu vai apsvērt devas samazināšanu par vienu devas līmeni (skatīt 3. tabulu).
Hiperglikēmija	Glikozes līmenis asinīs $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	- Pārtraukt lietošanu, līdz paaugstinātais glikozes līmenis asinīs ir uzlabojies līdz $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl); - Atsākt ārstēšanu ar to pašu devas līmeni.
Pneimonīts/ intersticiāla plaušu slimība (IPS)	2. pakāpe	Pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsākt lietot to pašu devu vai apsvērt devas samazināšanu par vienu devas līmeni (skatīt 3. tabulu).

	≥ 3. pakāpe	Pilnīgi izbeigt lietošanu.
Perifērā neiropātija	2. pakāpe	• Pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei; • Pirmajā rašanās reizē atsākt ārstēšanu ar to pašu devas līmeni; • Recidīva gadījumā pārtraukt lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsākt ārstēšanu, samazinot par vienu devas līmeni (skatīt 3. tabulu).
	≥ 3. pakāpe	Pilnīgi izbeigt lietošanu.

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem [kopējais bilirubīns no 1 līdz 1,5 × pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) un ASAT jebkura vērtība vai kopējais bilirubīns ≤ NAR un ASAT > NAR] devas pielāgošana nav nepieciešama. Enfortumaba vedotīns ir vērtēts tikai ierobežotam pacientu skaitam ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Paredzams, ka aknu darbības traucējumi palielinās MMAE (citotoksisko zāļu) sistēmisko iedarbību, tāpēc pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas iespējamās nevēlamas blakusparādības. Tā kā dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, nav iespējams sniegt konkrētus ieteikumus par devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Ādas reakcijas

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

Saistībā ar enfortumaba vedotīna lietošanu ir ziņots par vieglām un vidēji smagām ādas reakcijām, galvenokārt makulopapuloziem izsitumiem. Ādas reakciju rašanās biežums bija lielāks, ja enfortumaba vedotīnu lietoja kombinācijā ar pembrolizumabu, salīdzinot enfortumaba vedotīna monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri ārstēti ar enfortumaba vedotīnu, radās arī smagas ādas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā SJS un TEN, ar letālu iznākumu, galvenokārt terapijas pirmā cikla laikā.

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

Pneimonīts/IPS

Pacienti, kuri ārstēti ar enfortumaba vedotīnu, radās smags, dzīvībai bīstams vai letāls pneimonīts/IPS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pneimonīts/IPS, tostarp smagi notikumi, radās biežāk, ja enfortumaba vedotīnu lietoja kombinācijā ar pembrolizumabu, salīdzinot ar enfortumaba vedotīna monoterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jānovēro, vai pacientiem nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par pneimonītu/IPS, piemēram, hipoksija, klepus, aizdusa vai intersticiāli infiltrāti radioloģijas izmeklējumos. Jālieto kortikosteroīdi $\geq$ 2. pakāpes gadījumā (piemēram, sākuma devu 1 - 2 mg/kg/dienā prednizona vai tā ekvivalentu ar sekojošu pakāpenisku devas samazināšanu).

Jāpārtrauc lietot Padcev 2. pakāpes pneimonīta/IPS gadījumā un jāapsver devas samazināšana. Padcev lietošana ir pilnībā jāpārtrauc ≥ 3 . pakāpes pneimonīta/IPS gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

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

Nopietnas infekcijas un oportūnistiskas infekcijas

Ar Padcev ārstētiem pacientiem ziņots par nopietnām infekcijām, piemēram, sepsi vai pneimoniju (tostarp letālu iznākumu) un oportūnistiskām infekcijām, piemēram, sēnīšu infekcijām. Ārstēšanas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas iespējamās nopietnas un oportūnistiskas infekcijas.

Perifērā neiropātija

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

Acu bojājumi

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

Ekstravazācija infūzijas vietā

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

Embriofetālā toksicitāte un kontracepcija

Grūtnieces ir jāinformē par iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāiesaka veikt grūtniecības testu 7 dienas pirms terapijas ar enfortumaba vedotīnu uzsākšanas, lietot efektīvu kontracepciju terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc terapijas

pārtraukšanas. Vīriešiem, kurus ārstē ar enfortumaba vedotīnu, ieteicams neplānot bērnus terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc Padcev pēdējās devas lietošanas.

Pacienta informācijas komplekts

Ārstam jāapspriež ar pacientu Padcev terapijas riski, tostarp kombinācijas terapija ar pembrolizumabu. Kopā ar katrām izrakstītajām zālēm pacientam ir jāsaņem lietošanas instrukcija un pacienta kartīte.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Citu zāļu ietekme uz enfortumaba vedotīnu

CYP3A4 inhibitori, substrāti vai induktori

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ir ieteicams veikt grūtniecības testu 7 dienas pirms terapijas uzsākšanas. Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc terapijas ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem, kurus ārstē ar enfortumaba vedotīnu, ieteicams neplānot bērnus terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc Padcev pēdējās devas lietošanas.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enfortumaba vedotīns kombinācijā ar pembrolizumabu

Ja enfortumaba vedotīns tiek ievadīts kombinācijā ar pembrolizumabu, pirms ārstēšanas uzsākšanas skatīt pembrolizumaba zāļu aprakstu.

Muskuļus invazīvs urīnpūšļa vēzis

Enfortumaba vedotīna drošums tika novērtēts kombinācijā ar pembrolizumabu 167 pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumā (EV-303) saņēma vismaz vienu enfortumaba vedotīna devu 1,25 mg/kg kombinācijā ar pembrolizumabu (skatīt 5. tabulu). Pacienti tika pakļauti enfortumaba vedotīna un pembrolizumaba kombinācijai vidēji 6,3 mēnešus (diapazons: no 0,03 līdz 19,7 mēnešiem). Enfortumaba vedotīna iedarbības ilguma mediāna bija 5,5 mēneši (diapazons: no 0,03 līdz 14,1 mēnesim).

Visbiežāk novērotās enfortumaba vedotīna un pembrolizumaba kombinācijas blakusparādības bija nieze (47,3%), alopēcija (34,7%), caureja (34,1%), nogurums (32,3%), anēmija (30,5%), samazināta ēstgriba (28,1%), disgeizija (28,1%), slikta dūša (25,7%), izsitumi (25,1%), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (24%), ķermeņa masas samazināšanās (19,8%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (19,2%), makulopapulozi izsitumi (16,2%), sausa āda (15%), hipotireoze (14,4%), perifērā sensorā neiropātija (13,8%), hiperglikēmija (12,6%) un perifērā neiropātija (10,2%).

Visbiežāk sastopamā nopietnā blakusparādība ($\geq 2\%$) bija caureja (2,4%). Četrdesmit viens procents pacientu pilnībā pārtrauca enfortumaba vedotīna lietošanu blakusparādību dēļ; visbiežāk sastopamā blakusparādība ($\geq 2\%$), kas izraisīja lietošanas pārtraukšanu, bija perifērā sensorā neiropātija (2,4%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta enfortumaba vedotīna devas lietošana, radās 44% pacientu. Visbiežākās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ tika pārtraukta devas lietošana, bija caureja (4,2%), izsitumi (4,2%), neitropēnija (3,6%), nogurums (3%), hiperglikēmija (3%) un nieze (2,4%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta enfortumaba vedotīna deva, radās 17% pacientu. Visbiežākās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ tika samazināta deva, bija izsitumi (2,4%) un ķermeņa masas samazināšanās (2,4%).

Nerezecējams vai metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis

Enfortumaba vedotīna kombinācijā ar pembrolizumabu drošums tika novērtēts 564 pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu enfortumaba vedotīna devu 1,25 mg/kg kombinācijā ar pembrolizumabu vienā 2. fāzes pētījumā (EV-103) un vienā 3. fāzes pētījumā (EV-302) (skatīt 5. tabulu). Pacientu pakļaušanas enfortumaba vedotīna kombinācijā ar pembrolizumabu iedarbībai ilguma mediāna bija 9,4 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 34,4 mēnešiem).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, lietojot enfortumaba vedotīnu kombinācijā ar pembrolizumabu, bija perifērā sensorā neiropātija (53,4%), nieze (41,1%), nogurums (40,4%), caureja (39,2%), alopēcija (38,5%), makulopapulozi izsitumi (36%), ķermeņa masas samazināšanās (36%), samazināta ēstgriba (33,9%), slikta dūša (28,4%), anēmija (25,7%), disgeizija (24,3%), sausa āda (18,1%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (16,8%), hiperglikēmija (16,7%), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (15,4%), sausās acs sindroms (14,4%), vemšana (13,3%), makulozi izsitumi (11,3%), hipotireoze (10,5%) un neitropēnija (10,1%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija caureja (3%) un pneimonīts (2,3%). Trīsdesmit seši procenti pacientu pilnīgi pārtrauca enfortumaba vedotīna lietošanu nevēlamu blakusparādību dēļ; visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija perifērā sensorā neiropātija (12,2%) un makulopapulozi izsitumi (2%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu ar enfortumaba vedotīnu pārtrauca 72% pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija perifērā sensorā neiropātija (17%), makulopapulozi izsitumi (6,9%), caureja (4,8%), nogurums (3,7%), pneimonīts (3,7%), hiperglikēmija (3,4%), neitropēnija (3,2%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (3%), nieze (2,3%) un anēmija (2%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ enfortumaba vedotīna deva tika samazināta 42,4% pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ tika samazināta deva, bija perifērā sensorā neiropātija (9,9%), makulopapulozi izsitumi (6,4%), nogurums (3,2%), caureja (2,3%) un neitropēnija (2,1%).

Enfortumaba vedotīna monoterapija

Enfortumaba vedotīna monoterapijas drošums tika novērtēts 793 pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu enfortumaba vedotīna devu 1,25 mg/kg divos 1. fāzes pētījumos (EV-101 un EV-102), trijos 2. fāzes pētījumos (EV-103, EV-201 un EV-203) un vienā 3. fāzes pētījumā (EV-301) (skatīt 5. tabulu). Pacientu pakļaušanas enfortumaba vedotīna iedarbībai ilguma mediāna bija 4,7 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 55,7 mēnešiem).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, lietojot enfortumaba vedotīnu, bija alopēcija (47,7%), samazināta ēstgriba (47,2%), nogurums (46,8%), caureja (39,1%), perifērā sensorā neiropātija (38,5%), slikta dūša (37,8%), nieze (33,4%), disgeizija (30,4%), anēmija (29,1%), ķermeņa masas samazināšanās (25,2%), makulopapulozi izsitumi (23,6%), sausa āda (21,8%), vemšana (18,7%), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (17%), hiperglikēmija (14,9%), sausās acs sindroms (12,7%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (12,7%) un izsitumi (11,6%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija caureja (2,1%) un hiperglikēmija (2,1%). Divdesmit viens procents pacientu pilnīgi pārtrauca enfortumaba vedotīna lietošanu nevēlamu blakusparādību dēļ; visbiežākā nevēlamā blakusparādība ($\geq 2\%$), kuras dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija perifērā sensorā neiropātija (4,8%). Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu uz laiku pārtrauca 62% pacientu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ uz laiku tika pārtraukta ārstēšana, bija perifērā sensorā neiropātija (14,8%), nogurums (7,4%), makulopapulozi izsitumi (4%), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (3,4%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (3,2%), anēmija (3,2%), hiperglikēmija (3,2%), samazināts neitrofilo leukocītu skaits (3%), caureja (2,8%), izsitumi (2,4%) un perifērā motorā neiropātija (2,1%). Trīsdesmit astoņiem procentiem pacientu bija nepieciešama devas samazināšana nevēlamu blakusparādību dēļ; visbiežākās nevēlamās

blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ bija nepieciešama devas samazināšana, bija perifērā sensorā neiropātija (10,3%), nogurums (5,3%), makulopapulozi izsitumi (4,2%) un samazināta ēstgriba (2,1%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar enfortumaba vedotīna monoterapiju vai kombinācijā ar pembrolizumabu, vai par kurām ir ziņots enfortumaba vedotīna pēcreģistrācijas lietošanas laikā, ir uzskaitītas šajā apakšpunktā pēc biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar enfortumaba vedotīnu

Biežums	Monoterapija	Kombinācijā ar pembrolizumabu
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Urīnceļu infekcija	Urīnceļu infekcija
Bieži	Sepse, pneimonija	Sepse, pneimonija
Nav zināms ¹	Sēnīšu infekcija	Sēnīšu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Anēmija	Anēmija
Bieži	Trombocitopēnija, leukopēnija	Trombocitopēnija, leukopēnija
Nav zināms ¹	Neitropēnija, febrila neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits	Neitropēnija, febrila neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži	Hiperglikēmija, samazināta ēstgriba	Hiperglikēmija, samazināta ēstgriba
Nav zināms ¹	Diabētiska ketoacidoze	Diabētiska ketoacidoze
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Perifērā sensorā neiropātija, disgeizija	Perifērā sensorā neiropātija, disgeizija
Bieži	Perifērā neiropātija, perifērā motorā neiropātija, perifērā sensomotorā neiropātija, parestēzija, hipoestēzija, gaitas traucējumi, muskuļu vājums	Perifērā neiropātija, perifērā motorā neiropātija, perifērā sensomotorā neiropātija, parestēzija, hipoestēzija, gaitas traucējumi, muskuļu vājums, neurotoksicitāte
Retāk	Demielinizējoša polineuropātija, polineuropātija, neurotoksicitāte, motorā disfunkcija, dizestēzija, muskuļu atrofija, neiralģija, peroneālā nerva paralīze, jutīguma zudums, dedzinoša sajūta ādā, dedzināšanas sajūta	Dizestēzija, polineuropātija, miastēnija (<i>myasthenia gravis</i>), neiralģija, peroneālā nerva paralīze, dedzinoša sajūta ādā
Acu bojājumi		
Ļoti bieži	Sausa acs	Sausa acs
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Bieži	Pneimonīts/IPS ²	Pneimonīts/IPS ²
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Caureja, vemšana, slikta dūša	Caureja, vemšana, slikta dūša

Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Alopēcija, nieze, izsitumi, makulopapulozi izsitumi, sausa āda	Alopēcija, nieze, makulopapulozi izsitumi, sausa āda
Bieži	Zāļu izraisīti izsitumi, ādas lobīšanās, konjunktivīts, bullozs dermatīts, pūslīši, stomatīts, palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ekzēma, eritēma, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, vezikulāri izsitumi	Izsitumi, ādas lobīšanās, konjunktivīts, bullozs dermatīts, pūslīši, stomatīts, palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ekzēma, eritēma, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, vezikulāri izsitumi, dermatīts
Retāk	Ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts, daudzformu eritēma, ekfoliatīvi izsitumi, pemfigoīds, makulovezikulāri izsitumi, dermatīts, alerģisks dermatīts, kontaktdermatīts, izsūtums, ādas kairinājums, stāzes dermatīts, asiņaini pūslīši	Zāļu izraisīti izsitumi, ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts, daudzformu eritēma, ekfoliatīvi izsitumi, pemfigoīds, alerģisks dermatīts, kontaktdermatīts, izsūtums, ādas kairinājums, stāzes dermatīts
Nav zināms ¹	Toksiskā epidermas nekrolīze, ādas hiperpigmentācija, ādas krāsas izmaiņas, pigmentācijas traucējumi, Stīvensa-Džonsona sindroms, epidermas nekroze, ar zālēm saistītais simetriskais ādas kroku izsūtums un fleksūru eksantēma	Toksiskā epidermas nekrolīze, ādas hiperpigmentācija, ādas krāsas izmaiņas, pigmentācijas traucējumi, Stīvensa-Džonsona sindroms, epidermas nekroze, ar zālēm saistītais simetriskais ādas kroku izsūtums un fleksūru eksantēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Retāk		Miozīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Nogurums	Nogurums
Bieži	Ekstravazācija infūzijas vietā	Ekstravazācija infūzijas vietā
Izmeklējumi		
Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, ķermeņa masas samazināšanās	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, ķermeņa masas samazināšanās
Bieži		Paaugstināts lipāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija	Ar infūziju saistīta reakcija

¹Pamatojas uz vispārējo pieredzi pēcreģistrācijas periodā.

²Ietver: akūtu respiratorā distresa sindromu, autoimūnu plaušu slimību, imūnmediētu plaušu slimību, intersticiālu plaušu slimību, plaušu apdulķojumu, pneimonijas izraisīšanu, pneimonītu, plaušu fibrozi, plaušu toksicitāti, plaušu sarkoidozi un sarkoidozi.

Imūngenitāte

Pēc enfortumaba vedotīna lietošanas kombinācijā ar pembrolizumabu MIBC ārstēšanai kopumā 159 pacientiem tika pārbaudīta imūngenitāte pret enfortumaba vedotīnu; 3 pacientiem sākuma stāvoklī bija pozitīvas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibody, ADA*), un pacientiem, kuriem rezultāts sākuma stāvoklī bija negatīvs (n = 156), kopumā 2 (1,3%) vēlāk bija pozitīvs rezultāts.

Kopumā 490 pacientiem tika veikts enfortumaba vedotīna imūngenitātes tests pēc enfortumaba vedotīna lietošanas kombinācijā ar pembrolizumabu nerezecējama vai metastātiska urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža ārstēšanai; 24 pacientiem sākuma stāvoklī bija pozitīvas antivielas pret zālēm (ADA), un pacientiem, kuriem sākuma stāvoklī rezultāts bija negatīvs (n = 466), kopumā 14 (3%) vēlāk bija pozitīvs rezultāts.

Kopumā 697 pacientiem tika veikts enfortumaba vedotīna 1,25 mg/kg monoterapijas imūngenitātes tests; 16 pacientiem sākuma stāvoklī bija pozitīvas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibody, ADA*), un pacientiem, kuriem rezultāts sākuma stāvoklī bija negatīvs (n = 681), kopumā 24 (3,5%) vēlāk bija pozitīvs rezultāts.

Ārstēšanas laikā antiviēlu pret enfortumaba vedotīnu rašanās biežums bija konsekvents, ja novērtēts pēc enfortumaba vedotīna ievadīšanas monoterapijas veidā un kombinācijā ar pembrolizumabu.

Tā kā pacientu ar antiviēlām pret Padcev skaits bija ierobežots, nevar izdarīt secinājumus par imūngenitātes iespējamo ietekmi uz efektivitāti, drošumu vai farmakokinētiku.

Ādas reakcijas

Enfortumaba vedotīna kombinācijas ar pembrolizumabu klīniskajos pētījumos ādas reakcijas radās 89% (648) no 731 pacientam, un lielākā daļa šo ādas reakciju bija makulopapulozi izsitumi, makulozi izsitumi, izsitumi un papulozi izsitumi. Smagas (3. vai 4. pakāpes) ādas reakcijas radās 19% (135) pacientu (3. pakāpe: 17%, 4. pakāpe: 2%). Vienam pacientam radās letāls toksiskas epidermas nekrolīzes gadījums. Laika mediāna līdz smagu ādas reakciju sākumam bija 1,6 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 17,2 mēnešiem). No pacientiem, kuriem radās ādas reakcijas un bija dati par to izzišanu (n = 496), 76% bija pilnīga izzišana, 16% bija daļēja uzlabošanās un 8% nebija uzlabojumu pēdējās novērtēšanas laikā. No 24% pacientu ar atlikušajām ādas reakcijām pēdējās novērtēšanas laikā 25% bija ≥ 2 . pakāpes notikumi.

Enfortumaba vedotīna monoterapijas klīniskajos pētījumos ādas reakcijas radās 57% (452) no 793 pacientiem, kuri ārstēti ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna. Smagas (3. un 4. pakāpes) ādas reakcijas radās 14% (108) pacientu, un lielākā daļa šo reakciju bija makulopapulozi izsitumi, stomatīts, eritematozi izsitumi, izsitumi vai zāļu izraisīti izsitumi. Laika mediāna līdz smagu ādas reakciju sākumam bija 0,7 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 8,2 mēnešiem). Nopietnas ādas reakcijas radās 4,3% (34) pacientu. No pacientiem, kuriem radās ādas reakcijas un kuriem bija dati par to izzišanu (n = 366), 61% bija pilnīga izzišana, 24% bija daļējs uzlabojums, un 15% nebija uzlabojumu pēdējās novērtēšanas laikā. No 39% pacientu ar palikušajām ādas reakcijām pēdējās novērtēšanas laikā, 38% bija ≥ 2 . pakāpes notikumi.

Pneimonīts/IPS

Enfortumaba vedotīna kombinācijas ar pembrolizumabu klīniskajos pētījumos pneimonīts/IPS radās 9,4% (69%) no 731 pacientiem. Smags (3. vai 4. pakāpes) pneimonīts/IPS radās 20 pacientiem (3. pakāpe: 2,3%, 4. pakāpe: 0,4%). Pēc pneimonīta/IPS rašanās enfortumaba vedotīna lietošana tika

pārtraukta 2,1% pacientu. Trim pacientiem iestājās nāve pneimonīta/IPS dēļ. Laika mediāna jebkuras pakāpes pneimonīta/IPS sākumam bija 4,1 mēnesis (diapazons: no 0,3 līdz 26,2 mēnešiem).

Enfortumaba vedotīna monoterapijas klīniskajos pētījumos pneimonīts/IPS radās 3,3% (26) no 793 pacientiem, kuri lietoja enfortumaba vedotīna 1,25 mg/kg. Mazāk nekā 1% pacientu bija smags (3. vai 4. pakāpes) pneimonīts/IPS (3. pakāpe: 0,5%; 4. pakāpe: 0,3%). Pneimonīta/IPS dēļ enfortumaba vedotīna terapiju pārtrauca 0,5% pacientu. Pneimonīts/IPS neizraisīja pacientu nāvi. Laika mediāna līdz pneimonīta/IPS jebkuras pakāpes sākumam bija 2,7 mēneši (diapazons: no 0,6 līdz 6,0 mēnešiem) un ilguma mediāna bija 1,6 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 43,0 mēnešiem). No 26 pacientiem, kuriem bija pneimonīts/IPS, 8 (30,8%) simptomi pazuda.

Hiperglikēmija

Enfortumaba vedotīna monoterapijas klīniskajos pētījumos hiperglikēmija (glikozes līmenis asinīs > 13,9 mmol/l) radās 17% (133) no 793 pacientiem, kuri ārstēti ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna. Nopietnas hiperglikēmijas notikumi radās 2,5% pacientu, 7% pacientu radās smaga (3. vai 4. pakāpes) hiperglikēmija un 0,3% pacientu bija letāls iznākums, vienā gadījumā — hiperglikēmija, otrā gadījumā — diabētiskā ketoacidoze. 3. – 4. pakāpes hiperglikēmijas sastopamība konsekvēnti palielinājās pacientiem ar augstāku ķermeņa masas indeksu un pacientiem ar augstāku sākotnējo hemoglobīna A1C (HbA1c) līmeni. Laika mediāna līdz hiperglikēmijas sākumam bija 0,5 mēneši (diapazons: no 0 līdz 20,3 mēnešiem). No pacientiem, kuriem bija hiperglikēmija un kuriem bija dati par to izžušanu (n = 106), 66% bija pilnīga izžušana, 19% bija daļējs uzlabojums, un 15% nebija uzlabojumu pēdējās novērtēšanas laikā. No 34% pacientu ar neizārstēto hiperglikēmiju pēdējā izvērtēšanā, 64% bija ≥ 2. pakāpes notikumi.

Perifērā neiropātija

Enfortumaba vedotīna monoterapijas klīniskajos pētījumos perifērā neiropātija radās 53% (422) no 793 pacientiem, kuri ārstēti ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna. Pieciem procentiem pacientu bija smaga (3. vai 4. pakāpes) perifērā neiropātija, tai skaitā sensori un motori notikumi. Laika mediāna līdz ≥ 2. pakāpes perifērās neiropātijas sākumam bija 5 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 20,2 mēnešiem). No pacientiem, kuriem bija neiropātija un kuriem bija dati par to izžušanu (n = 340), 14% bija pilnīga izžušana, 46% bija daļējs uzlabojums, un 41% nebija uzlabojumu pēdējās novērtēšanas laikā. No 86% pacientu ar neizārstēto neiropātiju pēdējā izvērtēšanā, 51% bija ≥ 2. pakāpes notikumi.

Acu bojājumi

Enfortumaba vedotīna monoterapijas klīniskajos pētījumos ārstēšanas ar 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna laikā 30% pacientu radās sausās acs sindroms. Sausās acs sindroma dēļ 1,5% pacientu pārtrauca ārstēšanu uz laiku un 0,1% pacientu pārtrauca ārstēšanu pilnīgi. Smags (3. pakāpe) sausās acs sindroms radās tikai 3 pacientiem (0,4%). Laika mediāna līdz sausās acs sindroma sākumam bija 1,7 mēneši (diapazons: no 0 līdz 30,6 mēnešiem).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Enfortumaba vedotīns kombinācijā ar pembrolizumabu pētīts 202 pacientiem < 65 gadu vecumā un 529 pacientiem ≥ 65 gadu vecumā. Kopumā nevēlamo blakusparādību biežums bija lielāks ≥ 65 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar < 65 gadus veciem pacientiem, īpaši attiecībā uz nopietnām blakusparādībām (attiecīgi 58,8% un 40,1%) un ≥ 3. pakāpes notikumiem (attiecīgi 79,8% un 65,3%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Enfortumaba vedotīns ir antivielas zāļu konjugāts (*antibody drug conjugate* – ADC), kura mērķis ir nektīns-4 — adhēzijas proteīns, kas izvietots uz urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēža šūnu virsmas. Tas sastāv no pilnībā cilvēka IgG1 kapa antivielām, kas konjugētas ar mikrocaurulītes noārdošu vielu MMAE, izmantojot ar proteāzi noārdāmu maleimidokaproila valīna-citrulīna saistvielu. Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka enfortumaba vedotīna pretvēža iedarbību nodrošina ADC saistīšanās pie nektīna-4 ekspresējošām šūnām, kam seko ADC-nektīna-4 kompleksa internalizācija un MMAE atbrīvošanās, ko nodrošina proteolītiskā noārdīšanās. MMAE atbrīvošanās sarauj mikrocaurulīšu tīklu šūnā, tādējādi ierosinot šūnas cikla apstāšanos, apoptozi un imunogēnu šūnu bojāeju. MMAE, kas atbrīvojas no enfortumaba vedotīna mērķa šūnām, var difundēt tuvumā esošās šūnās ar zemu nektīna-4 ekspresiju, izraisot citotoksisku šūnu bojāeju. Enfortumaba vedotīna kombinācija ar PD-1 inhibitoriem izraisa pastiprinātu pretvēža iedarbību, kas atbilst MMAE inducētas šūnu toksicitātes papildu mehānismiem un imunogēnu šūnu bojāejas indukcijai, kā arī imūnās funkcijas regulēšanu, inhibējot PD-1.

Sirds elektrofizioloģija

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Enfortumaba vedotīns kombinācijā ar pembrolizumabu

Neoadjuvanta un adjuvanta ārstēšana pacientiem ar muskuļus invazīvu urīnpūšļa vēzi, kuriem cisplatīna terapija nav piemērota

EV-303 (KEYNOTE-905)

Padceiv efektivitāte kombinācijā ar pembrolizumabu, kā neoadjuvanta terapija, un pēc tam, turpinot pēc radikālas cistektomijas (*radical cystectomy*, RC), kā adjuvanta terapija, tika novērtēta pētījumā EV-303 (KEYNOTE-905), atklātā, randomizētā, 3. fāzes, daudzcentru pētījumā, kurā tika iesaistīti pacienti, kuri saņēma neoadjuvanta un adjuvanta enfortumaba vedotīnu un pembrolizumabu, salīdzinot ar RC un iegurņa limfmezglu disekciju (*pelvic lymph node dissection*, PLND). Galvenie atbilstības kritēriji bija iepriekš neārstēta cT2-T4aN0M0 vai cT1-T4aN1M0 MIBC pacientiem, kuri nebija

piemēroti cisplatīnu saturošai ķīmijterapijai vai atteicās no tās, un bija piemēroti RC un PLND, neatkarīgi no PD-L1 statusa. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, kurai 2 gadu laikā pēc ārstēšanas bija nepieciešama sistēmiska terapija, vai medicīnisku stāvokli, kam bija nepieciešama imūnsupresija, nebija piemēroti.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu neoadjuvanta un adjuvanta enfortumaba vedotīnu kombinācijā ar pembrolizumabu, neoadjuvanta un adjuvanta pembrolizumaba monoterapiju, vai tikai RC un PLND. Hipotēzes pārbaude tika atjaunināta, lai noteiktu enfortumaba vedotīna kombinācijas ar pembrolizumabu grupas prioritāti salīdzinājumā ar tikai RC un PLND grupu, dzīvildzes bez notikumiem (*event-free survival*, EFS) noteikšanai; tādēļ randomizācija pembrolizumaba monoterapijas grupai tika pārtraukta priekšlaicīgi. Efektivitātes novērtējums tika balstīts uz šādu ārstēšanas grupu salīdzinājumu:

- Enfortumaba vedotīns kombinācijā ar pembrolizumabu (n = 170): neoadjuvanta enfortumaba vedotīns 1,25 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā 1. un 8. dienā un neoadjuvanta pembrolizumabs 200 mg 30 minūšu laikā katra 3 nedēļu (21 dienas) cikla 1. dienā 3 ciklus. Pēc RC un PLND, adjuvanta enfortumaba vedotīna 1,25 mg/kg 30 minūšu laikā katra 3 nedēļu (21 dienas) cikla 1. un 8. dienā 6 ciklus un adjuvanta pembrolizumaba 200 mg 30 minūšu laikā katra 3 nedēļu (21 dienas) cikla 1. dienā 14 ciklus.
- Tikai RC un PLND (n = 174).

Ārstēšanu turpināja līdz ārstēšanas pabeigšanai, slimības progresēšanai, kas aizkavēja RC un PLND, līdz brīdim, kad neveica RC un PLND vai atteicās no tās, slimības recidīvam adjuvanta fāzē vai nepieņemamai toksicitātei. Audzēja statusa novērtējums tika veikts sākumstāvoklī, 5 nedēļu laikā pirms RC un PLND un 6 nedēļas pēc operācijas. Pēc RC un PLND, audzēja statusa novērtējums tika veikts ik pēc 12 nedēļām līdz 2 gadiem un pēc tam ik pēc 24 nedēļām. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja stadijas (T2N0 salīdzinājumā ar T3/T4aN0 salīdzinājumā ar T1-T4aN1), atbilstības cisplatīnam (cisplatīns nav piemērots salīdzinājumā ar atbilstību cisplatīnam, bet noraidīts) un ģeogrāfiskā reģiona (Amerikas Savienotās Valstis salīdzinājumā ar Eiropas Savienību salīdzinājumā ar pārējo pasauli).

Vecuma mediāna bija 73 gadi (diapazons: no 46 līdz 87 gadiem); 78% bija vīrieši; un 78% bija baltās rases pārstāvji. Pacientu sākotnējais Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (ECOG) funkcionālā stāvokļa statuss bija 0 – 1 (86%) vai 2 (14%). Četrdesmit septiņiem procentiem bija CPS $\geq$ 10 un 52% CPS < 10. Astoņpadsmit procentiem bija T2N0, 77% T3/T4aN0 un 5% T1-T4aN1. Četrdesmit vienam procentam pacientu sākotnējais kreatinīna klīrenss bija $\geq$ 60 ml/min, 59% attiecīgi bija < 60 ml/min, bet $\geq$ 30 ml/min, un 0,3% bija < 30 ml/min. Devīdesmit vienam procentam pacientu bija uroteliālas karcinomas histoloģija; 4% bija uroteliāla karcinoma ar plakanšūnu diferenciāciju, 3% bija uroteliāla karcinoma ar dziedzeru diferenciāciju un 2% bija uroteliāla karcinoma ar citu histoloģijas variantu.

Kopējā populācijā 149 (88%) pacienti enfortumaba vedotīna kombinācijā ar pembrolizumabu grupā un 156 (90%) pacienti tikai RC un PLND grupā, veica RC un PLND. No pacientiem, kas tika ārstēti ar enfortumaba vedotīnu kombinācijā ar pembrolizumabu, 100 pacienti uzsāka adjuvanta terapiju, un 43 pacienti pabeidza visus plānotos ciklus.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez notikumiem (*event free survival*, EFS), ko novērtēja ar maskētu neatkarīgu centrālu pārskatu (*blinded independent central review*, BICR). Sekundārie efektivitātes iznākuma rādītāji bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) un patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas (*pathological complete response*, pCR) rādītājs, ko novērtēja ar maskētu neatkarīgu patoloģijas pārskatu (*blinded independent pathology review*, BIPR).

Pētījumā tika novērota statistiski nozīmīga EFS, OS un pCR uzlabošanās pacientiem, kuri tika ārstēti ar neoadjuvanta un adjuvanta enfortumaba vedotīna kombināciju ar pembrolizumabu, salīdzinot ar RC un PLND atsevišķi. Šī pētījuma novērošanas laika mediāna bija 18,5 mēneši (diapazons: no 0,6 līdz 53,7 mēnešiem).

6. tabulā, 1. un 2. attēlā ir apkopoti EV-303 efektivitātes rezultāti.

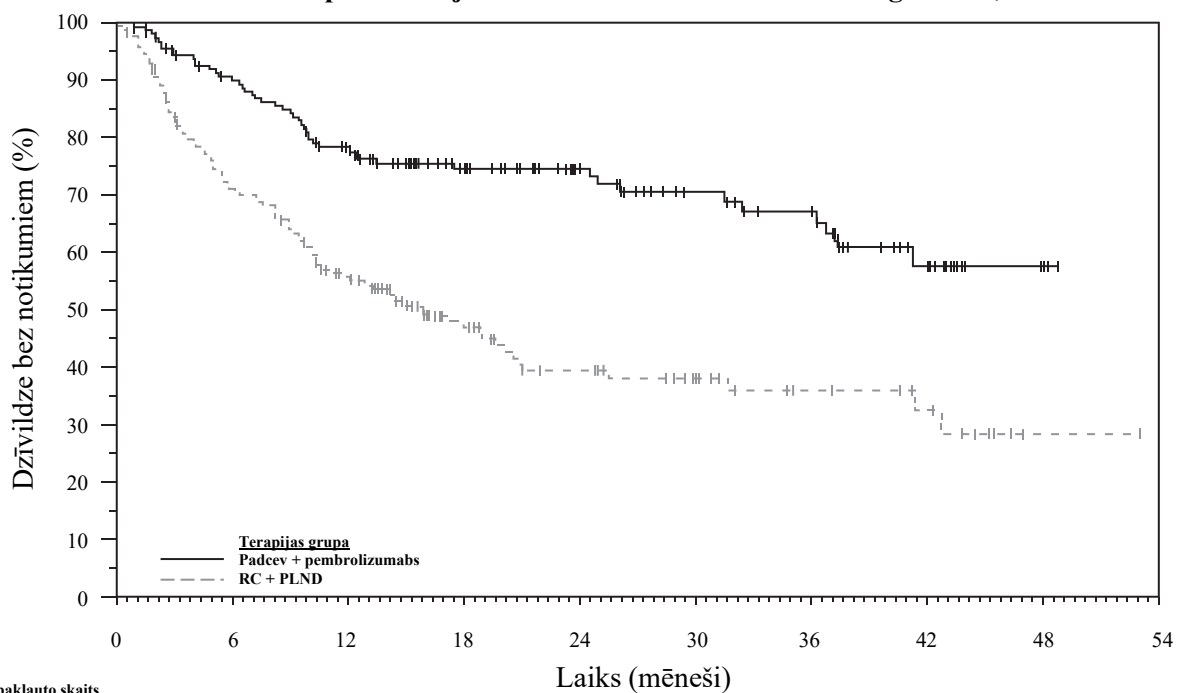
6. tabula. EV-303 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Padcev + pembrolizumabs n = 170	RC + PLND atsevišķi n = 174
Dzīvildze bez notikumiem ^a		
Pacientu skaits ar notikumiem (%)	48 (28,2)	95 (54,6)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^b	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Riska attiecība ^c (95% TI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Vienpusēja <i>p</i> vērtība ^d	< 0,0001	
Kopējā dzīvildze		
Pacientu skaits ar notikumiem (%)	38 (22,4)	68 (39,1)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^b	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Riska attiecība ^c (95% TI)	0,50 (0,33; 0,74)	
Vienpusēja <i>p</i> vērtība ^d	0,0002	
Patoloģiska pilnīga atbildes reakcija		
Pacientu ar pCR skaits	97	15
pCR attiecība (%) (95% TI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Ārstēšanas atšķirības aplēse (%) (95% TI) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
Vienpusēja <i>p</i> vērtība ^e	< 0.000001	

NR, *not reached* = Nav sasniegts.

- EFS (dzīvildze bez notikumiem) ir definēts kā laiks no randomizācijas līdz jebkuram no šiem notikumiem: rentgenogrāfiska slimības progresēšana, kas neļauj veikt ārstējošu operāciju, kas novērtēta ar BICR pirms RC + PLND; operācijas neveikšana dalībniekiem ar atlikušo muskuļus invazīvo slimību un jebkādu radiogrāfisku slimību; makroloģiska atlikušā slimība operācijas laikā (ķirurģ nespēj pabeigt izārstējošu operāciju nerezecējama audzēja vai jaunatklātas metastātiskas slimības dēļ); lokāla vai attāla recidīva klātbūtne pēc RC + PLND, kas novērtēta ar DT vai MRI ar BICR un/vai biopsiju – ja biopsija nav iespējama dalībnieka drošuma dēļ, pietiekami atsevišķi ar DT/MRI; nāve jebkura iemesla dēļ.
- Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aplēsēm.
- Pamatojoties uz stratificētu Koksas regresijas modeli ar Efrona metodi tiešo attiecību apstrādei, kur ārstēšana ir kovariāts.
- Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.
- Pamatojoties uz stratificēto Mietinena un Nurminena metodi.

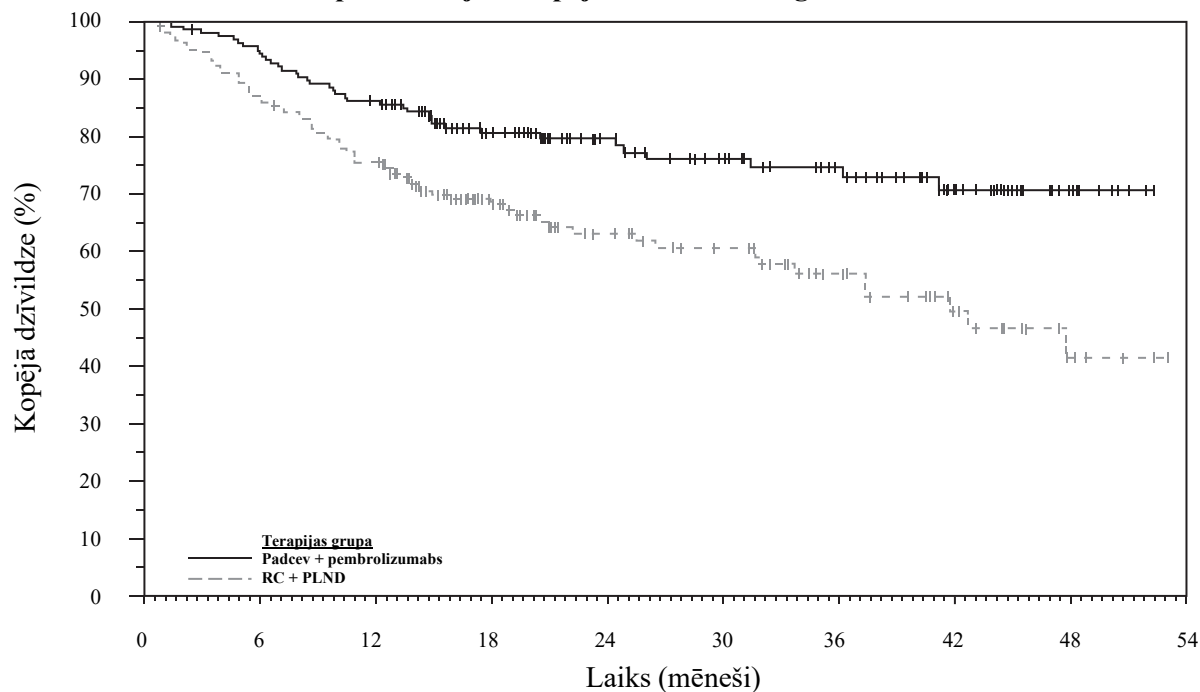
1. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez notikumiem diagramma, EV-303



Riskam pakļauto skaits

Padcev + pembro	170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
RC + PLND	174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

2. attēls Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes diagramma, EV-303



Riskam pakļauto skaits

Padcev + pembro	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
RC + PLND	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

Iepriekš neārstēts lokāli progresējošs vai metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Padceiv kombinācijā ar pembrolizumabu efektivitāte tika novērtēta pētījumā EV-302 (KEYNOTE-A39), atklātā, randomizētā, 3. fāzes, daudzcentru pētījumā, kur tika iekļauti 886 pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, vai pacienti, kuri saņēma adjuvantu ķīmijterapiju pēc cistektomijas, ja recidīvs bija > 12 mēnešus no terapijas pabeigšanas. Pacienti tika uzskatīti par nepiemērotiem cisplatīna lietošanai, ja viņiem bija vismaz viens no šiem kritērijiem: glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) no 30 līdz 59 ml/min, ECOG funkcionālais stāvoklis ≥ 2 , ≥ 2 . pakāpes dzirdes zudums vai Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association*, NYHA) III klases sirds mazspēja.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu enfortumaba vedotīnu kombinācijā ar pembrolizumabu (A grupa), vai gemcitabīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (cisplatīnu vai karboplatīnu) (B grupa). Pacienti A grupā saņēma 1,25 mg/kg enfortumaba vedotīna intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā 21 dienas cikla 1. un 8. dienā, pēc kura sekoja 200 mg pembrolizumaba ievadīšana 21 dienas cikla 1. dienā aptuveni 30 minūtes pēc enfortumaba vedotīna. Pacienti B grupā saņēma 1 000 mg/m² gemcitabīna, ko ievadīja 21 dienas cikla 1. un 8. dienā, kopā ar 70 mg/m² cisplatīna vai karboplatīna (AUC = 4,5 vai 5 mg/ml/min atbilstoši vietējām vadlīnijām), ko ievadīja 21 dienas cikla 1. dienā. Ārstēšana tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai līdz maksimālā ārstēšanas ciklu skaita pabeigšanai (ķīmijterapija, 6 cikli, pembrolizumabs, 35 cikli, enfortumaba vedotīns, bez noteikta maksimuma).

Pacientiem, kuri tika randomizēti gemcitabīna un platīnu saturošas ķīmijterapijas grupā, tika atļauts saņemt uzturošu imūnterapiju (piemēram, avelumabu). Randomizācija tika stratificēta pēc cisplatīna piemērotības (piemērotība salīdzinājumā ar nepiemērotību), PD-L1 ekspresijas (CPS ≥ 10 salīdzinājumā ar CPS < 10) un aknu metastāžu klātbūtnes (esamība salīdzinājumā ar neesamību). PD-L1 ekspresija tika balstīta uz PD-L1 IHC 22C3 pharmDx komplektu.

Pacienti netika iekļauti pētījumā, ja viņiem bija aktīvas metastāzes CNS, esoša ≥ 2 . pakāpes sensora vai motora neiropātija, nekontrolēts diabēts, kas definēts kā hemoglobīns A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ vai HbA1c $\geq 7\%$ ar saistītiem diabēta simptomiem, autoimūna slimība vai medicīnisks stāvoklis, kad nepieciešama imūnsupresija, pneimonīts vai cita intersticiālas plaušu slimības forma.

Vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazons: no 22 līdz 91 gadam), 77% bija vīrieši, un vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (67%) vai aziāti (22%). Pacientiem sākotnējā ECOG veiktspējas statusa skala bija 0 (49%), 1 (47%) vai 2 (3%). Četrdesmit septiņiem procentiem pacientu bija dokumentēts sākotnējais HbA1c < 5,7%. Sākumstāvoklī, 95% pacientu bija metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis, un 5% pacientu bija nerezecējams urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis. Septiņdesmit diviem procentiem pacientu sākumā bija viscerālas metastāzes, tai skaitā 22% ar aknu metastāzēm. Astoņdesmit pieciem procentiem pacientu bija urotēlija karcinomas (*urothelial carcinoma, UC*) histoloģija, 6% bija UC jauktā plakanšūnu diferenciācija un 2% bija UC jaukti citu veidu histoloģiskie varianti. Četrdesmit seši procenti pacientu bija nepiemēroti cisplatīnam, un 54% bija cisplatīnam piemēroti randomizācijas laikā. No 877 testētajiem pacientiem, kuriem bija audi, kas novērtējami PD-L1 ekspresijai, 58% pacientu bija audzēji, kas ekspresēja PD-L1 ar CPS ≥ 10 , un 42% bija audzēji, kas ekspresēja PD-L1 ar CPS < 10. Šī pētījuma novērošanas laika mediāna bija 17,3 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 37,2 mēnešiem).

Primārie efektivitātes rādītājs bija kopējā dzīvildze (*Overall Survival, OS*) un dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression Free Survival, PFS*), ko novērtēja BICR (*blinded independent central review* – maskētais neaekārtīgais centrālais pārskats) saskaņā ar RECIST v1.1. Sekundārie efektivitātes

rādītāji ietvēra objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (*Objective Response Rate, ORR*), ko novērtēja *BICR* saskaņā ar RECIST v1.1.

Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs *OS*, *PFS* un *ORR* uzlabojums pacientiem, kuri randomizēti enfortumaba vedotīna kombinācijā ar pembrolizumabu grupā, salīdzinot ar gemcitabīnu un platīnu saturošo ķīmijterapiju.

7. tabulā, 3. un 4. attēlā ir apkopoti pētījuma EV-302 efektivitātes rezultāti.

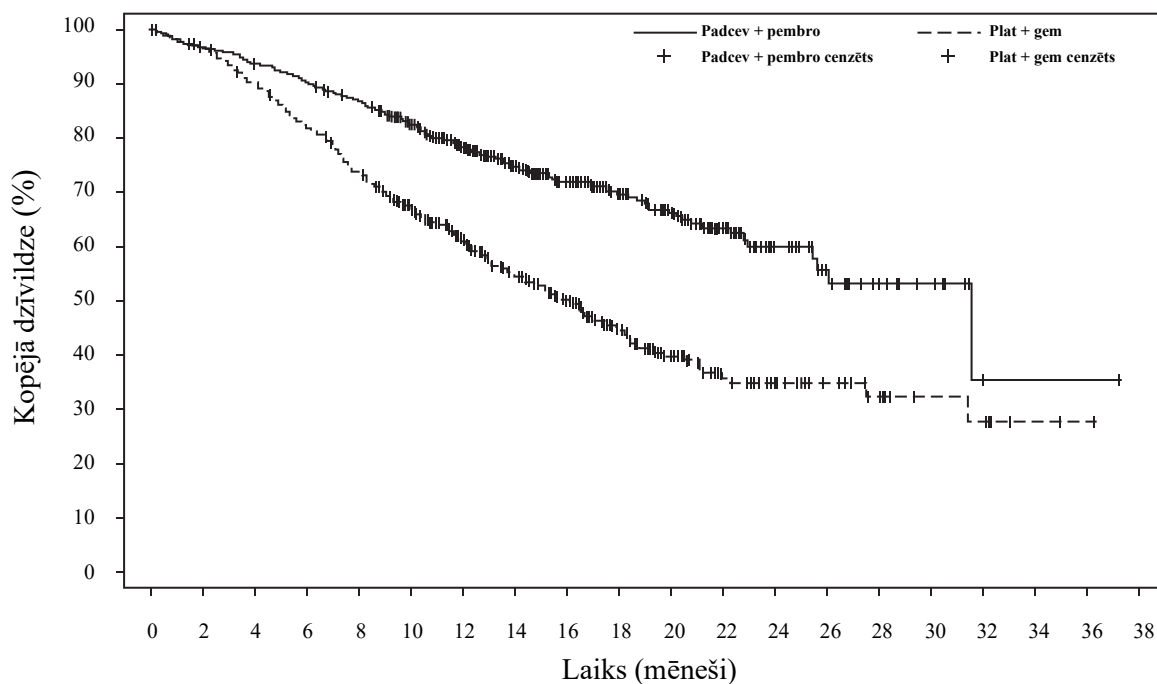
7. tabula. Pētījuma EV-302 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Padcevs + pembrolizumabs n = 442	Gemcitabīns +platīns n = 444
Kopējā dzīvildze		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,468 (0,376; 0,582)	
Divpusējā <i>p</i> vērtība ^c	< 0,00001	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^d		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,450 (0,377; 0,538)	
Divpusējā <i>p</i> vērtība ^c	< 0,00001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (CR + PR)^{d,f}		
Apstiprināts ORR (%) (95% TI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Atbildes reakcijas ilgums^{d,f}		
Mediāna mēnešos (95% TI) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = Nav sasniegts.

- Pamatojoties uz papildu logaritmiskās transformācijas metodi (Collett, 1994).
- Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli. Riska attiecība < 1 ir par labu enfortumaba vedotīna kombinācijā ar pembrolizumabu grupai.
- Pamatojoties uz stratificēto logaritmisko rangu testu.
- Saskaņā ar BICR novērtējumu, izmantojot RECIST v1.1.
- Pamatojoties uz Klopera-Pīrsona metodi (Clopper, 1934).
- Ietver tikai pacientus ar nosakāmo slimību sākotnējā stāvoklī (n = 437 enfortumaba vedotīnam kombinācijā ar pembrolizumabu, n = 441 gemcitabīnam ar platīnu). Pacienti ar atbildes reakciju tika novērtēti atbildes reakcijas ilgums.
- Pamatojoties uz Kohrāna-Mantela-Henzela testu, stratificētu pēc PD-L1 ekspresijas, cisplatīna piemērotības un metastāzēm aknās.

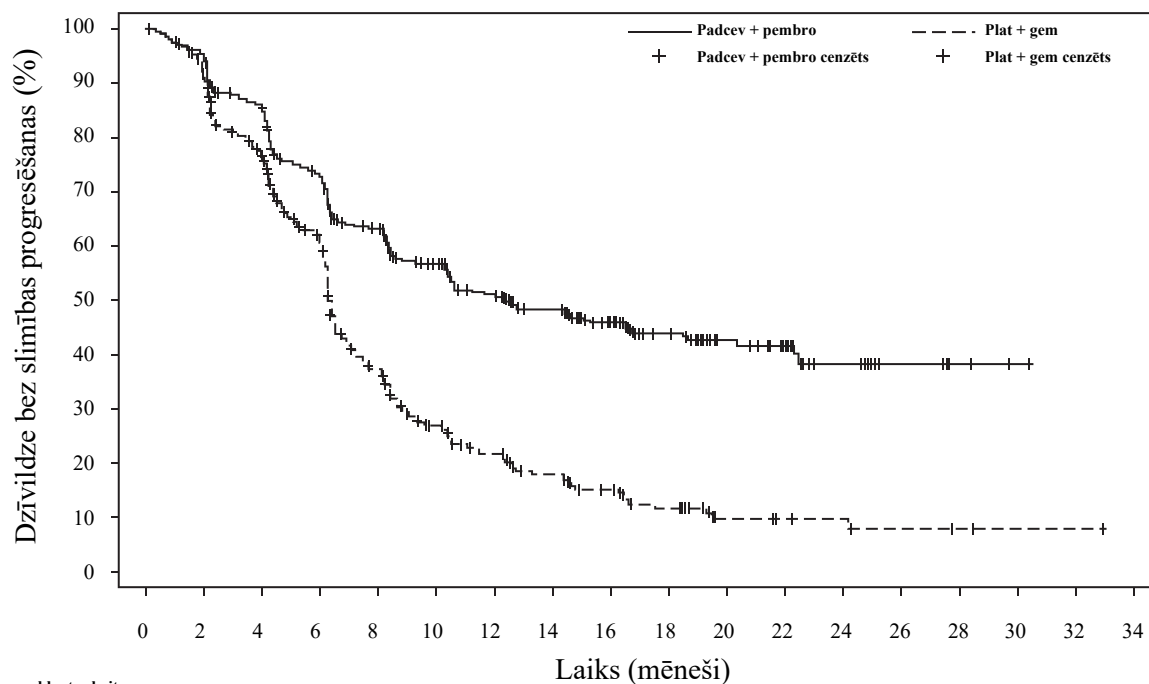
3. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes diagramma, EV-302



Riskam pakļauto skaits

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

4. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas diagramma, EV-302



Riskam pakļauto skaits

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

Iepriekš ārstēts lokāli progresējošs vai metastātisks urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis

EV-301

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

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

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

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

8. tabula. EV-301 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Padcevis n = 301	Ķīmijterapija n = 307
Kopējā dzīvildze		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediāna mēnešos (95% TI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Vienpusēja <i>p</i> vērtība	0,00142 ^a	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^b		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediāna mēnešos (95% TI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Vienpusēja <i>p</i> vērtība	< 0,00001 ^c	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR + PR)^b		
ORR (%) (95% TI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Vienpusēja <i>p</i> vērtība	< 0,001 ^d	
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (%)	4,9	2,7
Daļējas atbildes reakcijas rādītājs (%)	35,8	15,2
Pacientu ar atbildes reakciju atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna mēnešos (95% TI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

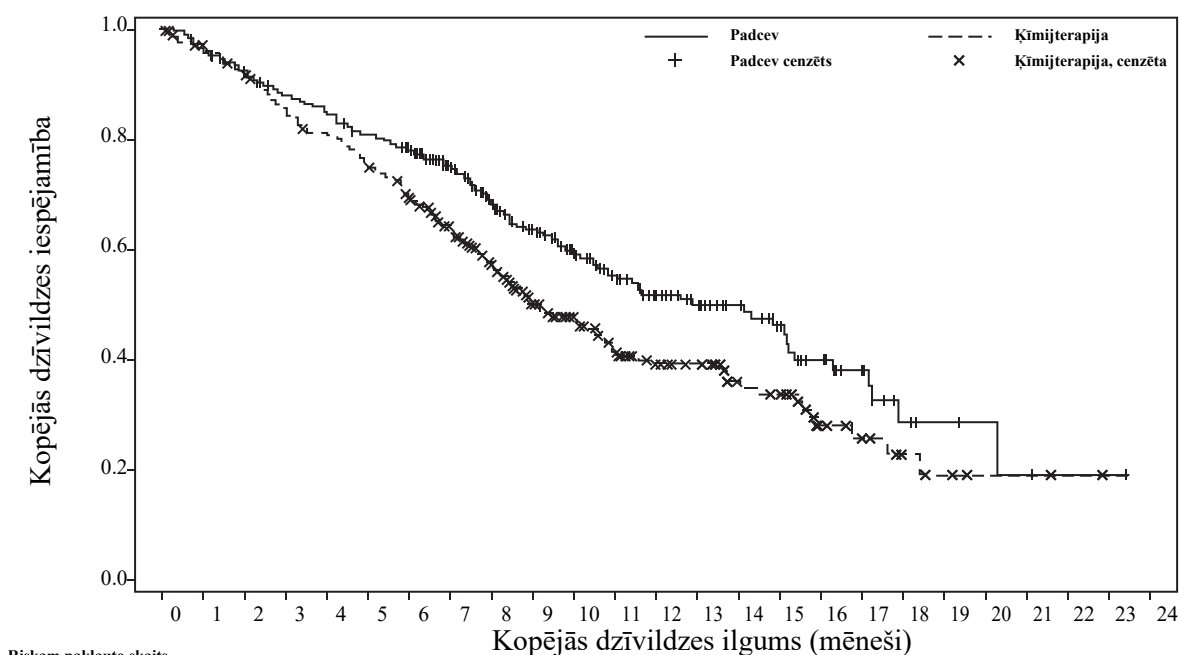
a. Iepriekš noteikta efektivitātes robeža = 0,00679, vienpusēja (koriģēta atbilstoši novērotajam 301 nāves gadījumam).

b. Novērtēja pētnieks, izmantojot RECIST v1.1.

c. Iepriekš noteikta efektivitātes robeža = 0,02189, vienpusēja (koriģēta atbilstoši novērotajiem 432 PFS1 gadījumiem).

d. Iepriekš noteikta efektivitātes robeža = 0,025, vienpusēja (koriģēta atbilstoši 100% informācijas daļai).

5. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne, EV 301



Riskam pakļauto skaits

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

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

Ekskrēcija

Nekonjugētā MMAE izdalās galvenokārt ar fēcēm, un mazāka daļa ar urīnu. Pēc cita nekonjugētā MMAE saturoša ADC vienreizējas devas lietošanas aptuveni 24% no kopējā lietotā nekonjugētā MMAE konstatēja fēcēs un urīnā neizmainīta nekonjugētā MMAE veidā 1 nedēļas laikā. Lielākā daļa nekonjugētā MMAE tika izvadīta ar fēcēm (72%). Līdzīgs nekonjugētā MMAE ekskrēcijas profils ir paredzams pēc enfortumaba vedotīna lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Rase un dzimums

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot datus no klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar metastātisku urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi, nenovēroja nozīmīgas ADC iedarbības atšķirības, un pacientiem ar iepriekš ārstēto un iepriekš neārstēto lokāli progresējošo vai metastātisko urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzi, ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no 1 līdz $1,5 \times \text{NAR}$ un jebkāda vērtība ASAT vai kopējais bilirubīns $\leq \text{NAR}$ un ASAT > NAR) novēroja nekonjugētā MMAE vidējo koncentrāciju palielināšanos attiecīgi par 37% un 16%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Enfortumaba vedotīns ir pētīts tikai ierobežotam pacientu skaitam ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (n = 5) vai ar smagiem aknu darbības traucējumiem (n = 1). Vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu (kopējais bilirubīns > $1,5 \times \text{NAR}$ un jebkāda vērtība ASAT) vai aknu transplantācijas ietekme uz ADC vai nekonjugētā MMAE farmakokinētiku nav zināma.

Fizioloģiski pamatota farmakokinētikas modelēšanas prognoze

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

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

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

In vitro pētījumi

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

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

Preklīniskie drošuma pētījumi ar enfortumaba vedotīnu kombinācijā ar pembrolizumabu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Pagatavotais šķīdums flakonā

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

Atšķaidīts šķīdums infūzijas maisā

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni

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

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Padceiv 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā

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

Padceiv 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par pagatavošanu un ievadīšanu

Pagatavošana vienas devas flakonā

1. Ievērojiet procedūras par atbilstošu rīkošanos ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanu.
2. Izmantojiet atbilstošu aseptisko metodi šķīduma devas atšķaidīšanai un pagatavošanai.

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

Atšķaidīšana infūzijas maisā

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

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

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

Ievadīšana

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

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

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

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 13. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Šveice

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

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

– **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

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

– **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

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

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek pārdots Padcev, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri izrakstīs Padcev pacientiem, tiek nodrošināti ar šādiem materiāliem.

Pacienta informācijas komplekts:

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

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PADCEV 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
enfortumabum vedotinum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
Nesasaldēt.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1615/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PADCEV 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
enfortumabum vedotinum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

Nesasaldēt.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1615/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc pagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/ml

6. CITA

PACIENTA KARTĪTE

PADCEV

(enfortumabum vedotinum)

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

SVARĪGA DROŠUMA INFORMĀCIJA PACIENTIEM

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

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

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

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

SVARĪGA INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

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

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

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

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Padcev 20 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Padcev 30 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

enfortumabum vedotinum

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Padcev un kādam nolūkam to lieto

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

Šīs zāles lieto atsevišķi vai kombinācijā ar pembrolizumabu pieaugušajiem, lai ārstētu vēža veidu, ko sauc par urīnpūšļa vēzi (urīnizvades sistēmas pārejas šūnu vēzis).

Padcev ievada, ja vēzis ir izplatījies urīnpūšļa muskuļu slānī un, iespējams, blakus esošā limfmezglā, bet ne citās ķermeņa daļās. To lieto pirms urīnpūšļa ķirurģiskas izņemšanas (neoadjuvanta terapija) un pēc tam turpina pēc operācijas (adjuvanta terapija), lai palīdzētu novērst vēža recidīvu.

Padcev lieto tad, kad vēzis ir izplatījies vai to nevar izoperēt ķirurģiski.

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

Šīs zāles var lietot kombinācijā ar pembrolizumabu. Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu arī šo citu zāļu lietošanas instrukciju. Ja Jums ir kādi jautājumi, vaicāiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Padcev lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Padcev šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums ir kāds no šādiem ādas reakcijas simptomiem:
 - izsitumi vai nieze, kas turpina pasliktināties vai atkārtojas pēc terapijas;
 - pūslīšu veidošanās uz ādas vai ādas lobīšanās;
 - sāpīgi jēlumi vai čūlas mutē vai degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū;
 - drudzis vai gripai līdzīgi simptomi;
 - vai pietūkuši limfmezgli.
- Tās var būt smagas ādas reakcijas pazīmes, kas var rasties, kamēr lietojat šīs zāles, it īpaši dažu pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Dažiem pacientiem var rasties ādas reakcijas, ja šīs zāles lieto kopā ar pembrolizumabu. Ja tā notiks, ārsts uzraudzīs Jūs un var nozīmēt Jums zāles ādas problēmu ārstēšanai. Ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi mazinās. Ja ādas reakcija pasliktinās, ārsts var pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Jūs atradīsiet šo informāciju arī Pacienta kartītē, kas atrodas iepakojumā. Ir svarīgi, lai Jūs nēsātu šo Pacienta kartīti sev līdzī un uzrādītu visiem veselības aprūpes speciālistiem, kurus apmeklējat;
- Jums ir kāds no paaugstināta cukura līmeņa asinīs simptomiem, tai skaitā bieža urinēšana, palielinātas slāpes, neskaidra redze, apjukums, miegainība, ēstgribas zudums, elpa smaržo pēc augļiem, slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā. Ārstēšanas laikā Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs;
- Jums ir plaušu darbības traucējumi (pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība) vai Jums rodas jauni vai jau esošie simptomi pasliktinās, tostarp apgrūtināta elpošana, aizdusa vai klepus. Šie plaušu darbības traucējumi var rasties biežāk, ja šīs zāles lieto kopā ar pembrolizumabu. Ja rodas kāds no šiem simptomiem, ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi mazinās, vai var samazināt devu. Ja simptomi pasliktinās, ārsts var pilnīgi pārtraukt ārstēšanu;
- Jums ir vai domājat, ka Jums ir infekcija. Dažas infekcijas var būt nopietnas un var apdraudēt dzīvību;
- Jums ir kāds no nervu darbības traucējumu (neiropātijas) simptomiem, piemēram, nejutīgums, tirpšana vai tirpšanas sajūta plaukstās vai pēdās, vai muskuļu vājums. Ja rodas kāds no šiem simptomiem, ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi mazinās, vai var samazināt devu. Ja simptomi pasliktinās, ārsts var pilnīgi pārtraukt ārstēšanu;
- ārstēšanas laikā Jums rodas acu bojājumi, piemēram, sausās acs sindroms. Lietojot Padcev, var rasties sausās acs sindroms.

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Padcev

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

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

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

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

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā un uzsākat lietot šīs zāles, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc Padcev lietošanas pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

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

Vīriešiem, kurus ārstē ar šīm zālēm, pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams sasaldēt un uzglabāt spermas paraugus. Vīriešiem ieteicams neplānot bērnus ārstēšanas ar šīm zālēm laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja ārstēšanas laikā nejūtaties labi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

3. Kā lietot Padcev

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

Cik daudz Padcev Jums ievadīs

Lietojot šīs zāles atsevišķi, to ieteicamā deva ir 1,25 mg/kg katru 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Lietojot ar pembrolizumabu, šo zāļu ieteicamā deva ir 1,25 mg/kg 21 dienas cikla 1. un 8. dienā. Ārsts izlems, cik daudz terapijas ciklu Jums ir nepieciešams.

Kā Jums ievadīs Padcev

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

Ja izlaižat Padcev devu

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

Ja pārtraucat lietot Padcev

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Dažas iespējamās blakusparādības var būt nopietnas:

- **ādas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze un citi smagi izsitumi, piemēram, ar zālēm saistītais, simetriskais ādas kroku izsūtums un fleksūru eksantēma).** Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šo smago ādas reakciju pazīmēm: izsitumi vai nieze, kas turpina pasliktināties vai atkārtojas pēc ārstēšanas, pūslīšu veidošanās uz ādas vai ādas lobīšanās, sāpīgi jēlumi vai čūlas mutē vai degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū, drudzis vai gripai līdzīgi simptomi, vai pietūkuši limfmezgli (biežums nav zināms);
- **paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija).** Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no šiem paaugstināta cukura līmeņa asinīs simptomiem, tai skaitā: bieža urinēšana, palielinātas slāpes, neskaidra redze, apjukums, miegainība, ēstgribas zudums, elpa smaržo pēc augļiem, slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- **nopietna diabēta komplikācija ar augstu ketonvielu līmeni asinīs, kas var padarīt asinis skābākas (diabētiskā ketoacidoze)** (biežums nav zināms);
- **plaušu darbības traucējumi (pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība).** Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jauni vai jau esošie simptomi pasliktinās, tostarp apgrūtināta elpošana, aizdusa vai klepus (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- **nervu sistēmas traucējumi (perifērā neiropātija, piemēram, motorā neiropātija, sensomotorā neiropātija, parestēzija, hipoestēzija un muskuļu vājums).** Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir nejutīgums, tirpšana vai tirpšanas sajūta plaukstās vai pēdās, vai muskuļu vājums (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- **Padceiv noplūde no vēnas apkārtējos audos ap infūzijas vietu (ekstravazācija).** Nekavējoties pastāstiet ārstam vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt jebkādu apsārtumu, pietūkumu, niezi vai diskomfortu infūzijas vietā. Ja Padceiv noplūst no injekcijas vietas vai vēnas apkārtesošajā ādā vai audos, tas var izraisīt reakciju infūzijas vietā. Šādas reakcijas var parādīties tūlīt pēc infūzijas, bet dažreiz pāris dienas pēc infūzijas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- **nopietna infekcija (sepsē), kad baktērijas un to toksīni cirkulē asinīs, izraisot orgānu bojājumus** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- **infekcijas, kuras novēro pacientiem ar novājinātu imūno sistēmu (sēnīšu infekcijas)** (biežums nav zināms);
- **plaušu infekcija (pneimonija)** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- **ar infūziju saistīta reakcija**
Šāda veida zāles (monoklonālās antivielas) var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, piemēram:
 - zemu asinsspiedienu;
 - mēles pietūkumu;
 - apgrūtinātu elpošanu (aizdusu);
 - drudzi;
 - drebuļus;
 - ādas apsārtumu (pietvīkumu);
 - niezi;
 - izsitumus;
 - sliktu dūšu (vemšanu);
 - sliktu vispārējo pašsajūtu (savārgumu).
- Parasti šāda veida reakcijas rodas dažu minūšu līdz vairāku stundu laikā pēc infūzijas ievadīšanas. Tomēr tās var attīstīties vairākas stundas pēc infūzijas pabeigšanas, bet tas notiek retāk. Ar infūziju saistītas reakcijas var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem.

Citas iespējamās blakusparādības

Lietojot Padcev kombinācijā ar pembrolizumabu urīnpūšļa vēža ārstēšanai, kas ir izplatījies urīnpūšļa muskuļu slānī un, iespējams, blakus esošā limfmezglā, bet ne citās ķermeņa daļās, un urīnpūšļa vēža ārstēšanai, kas ir izplatījies vai kuru nevar izņemt ar ķirurģisku operāciju, ziņots par šādām blakusparādībām:

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

- urīnceļu infekcija;
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- slikta dūša, caureja un vemšana;
- nogurums;
- samazināta ēstgriba;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sausās acs sindroms;
- matu izkrišana;
- ķermeņa masas zudums;
- sausa vai niezoša āda;
- plakani vai sarkani piepacelti izsitumi uz ādas;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aspartātaminotransferāze [ASAT] vai alanīnaminotransferāze [ALAT]);
- pavājināta vairogdziedzera darbība (hipotireoze).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits (leikopēnija);
- neparasta gaita (gaitas traucējumi);
- acs apsārtums;
- nātrene uz ādas;
- ādas apsārtums;
- izsitumi;
- iekaisuši, niezoši, ieplaisājuši un raupji plankumi uz ādas;
- plaukstu vai pēdas apakšu apsārtums un tirpšana;
- ādas lobīšanās;
- čūla mutē;
- izsitumi ar šādiem pavadošiem simptomiem: nieze, apsārtums, sarkani piepacelti izsitumi vai sarkani plankumi uz ādas, ar šķidrumu pildīti pūslīši, lieli pūšļi, ādas bojājumi;
- paaugstināts lipāzes līmenis asinīs (asins analīzes, kas veiktas, lai pārbaudītu aizkuņģa dziedzeri);
- muskuļu iekaisums (miozīts);
- zems trombocītu līmenis asinīs, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos (trombocitopēnija).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas kairinājums;
- dedzinoša sajūta ādā;
- nervu darbības traucējumi, kas izraisa neparastas sajūtas vai kustību traucējumus;
- alerģiska ādas reakcija;
- izsitumi ar šādiem pavadošiem simptomiem: bulļa acij līdzīgi plankumi, ādas lobīšanās, plakani, ar šķidrumu pildīti pūslīši;
- ādas lobīšanās pa visu ķermeni;

- ādas kroku, tai skaitā cirkšņu, iekaisums;
- pūslīši vai pūslīšiem līdzīgi ādas bojājumi;
- iekaisums vai nieze, kas skar tikai kājas un pēdas.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- zems leukocītu skaits ar drudzi vai bez tā;
- ādas krāsas izmaiņas vai patoloģiski tumšāka āda (ādas hiperpigmentācija, ādas krāsas izmaiņas, pigmentācijas traucējumi).

Par tālāk norādītajām blakusparādībām ir ziņots, lietojot Padcev atsevišķi:

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

- urīnceļu infekcija;
- mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- slikta dūša, caureja un vemšana;
- nogurums;
- samazināta ēstgriba;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sausās acs sindroms;
- matu izkrišana;
- ķermeņa masas zudums;
- sausa vai niezoša āda;
- izsitumi;
- plakani vai sarkani piepacelti izsitumi uz ādas;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aspartātaaminotransferāze [ASAT] vai alanīnaminotransferāze [ALAT]).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits (leikopēnija);
- neparasta gaita (gaitas traucējumi);
- acs apsārtums;
- nātrene uz ādas;
- ādas apsārtums;
- iekaisuši, niezoši, ieplaisājuši un raupji plankumi uz ādas;
- plaukstu vai pēdas apakšu apsārtums un tirpšana;
- ādas lobīšanās;
- čūla mutē;
- izsitumi ar šādiem pavadsimptomiem: nieze, apsārtums, sarkani piepacelti izsitumi vai sarkani plankumi uz ādas, ar šķidrumu pildīti pūslīši, lieli pūšļi, ādas bojājumi;
- zems trombocītu līmenis asinīs, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos (trombocitopēnija).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas kairinājums;
- dedzinoša sajūta ādā;
- nervu darbības traucējumi, kas izraisa neparastas sajūtas vai kustību traucējumus;
- muskuļu izmēra samazināšanās;
- asiņaini pūslīši;
- alerģiska ādas reakcija;

- izsitumi ar šādiem pavadsimtpomiem: bulļa acij līdzīgi plankumi, ādas lobīšanās, plakani, ar šķidrumu pildīti pūslīši;
- ādas lobīšanās pa visu ķermeni;
- ādas kroku, tai skaitā cirkšņu, iekaisums;
- pūslīši vai pūslīšiem līdzīgi ādas bojājumi;
- iekaisums vai nieze, kas skar tikai kājas un pēdas.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- zems leukocītu skaits ar drudzi vai bez tā;
- ādas krāsas izmaiņas vai patoloģiski tumšāka āda (ādas hiperpigmentācija, ādas krāsas izmaiņas, pigmentācijas traucējumi).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Padcev

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Padcev satur

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

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

Padcev ārējais izskats un iepakojums

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

Padcev piegādā kastītē, kas satur 1 stikla flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

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

Norādījumi par pagatavošanu un ievadišanuPagatavošana vienas devas flakonā

1. Ievērojiet procedūras par atbilstošu pretvērša zāļu lietošanu un iznīcināšanu.
2. Izmantojiet atbilstošu aseptisko metodi, šķīduma devas atšķaidīšanai un pagatavošanai.
3. Aprēķiniet ieteikto devu, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu un stiprumu (20 mg vai 30 mg).
4. Pagatavojiet katru flakonu, kā norādīts turpmāk, un, ja iespējams, virziet sterilā ūdens injekcijām strūklu gar flakona sienām un nevis tieši uz liofilizētā pulvera:

- a. 20 mg flakons: pievienojiet 2,3 ml sterilā ūdens injekcijām, tādējādi iegūstot 10 mg/ml enfortumaba vedotīna;
- b. 30 mg flakons: pievienojiet 3,3 ml sterilā ūdens injekcijām, tādējādi iegūstot 10 mg/ml enfortumaba vedotīna.
5. Lēnām virpiniet katru flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Ļaujiet pagatavotajam(-iem) flakonam(-iem) vismaz 1 minūti nostāvēties, līdz pazūd burbuļi. Nekratiet flakonu. Nepakļaujiet tiešai saules gaismai.
6. Vizuāli pārbaudiet, vai šķīdumā nav daļiņu un tā krāsa nav mainījusies. Pagatavotajam šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz iedzeltenam un bez redzamām daļiņām. Izmetiet visus flakonus ar redzamām daļiņām vai izmainītu krāsu.

Atšķaidīšana infūzijas maisā

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

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

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

Ievadīšana

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

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

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

Iznīcināšana

Padcevis paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par enfortumaba vedotīna periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par leikopēniju, sēnīšu infekcijām un urīnceļu infekcijām no klīnisko pētījumu datiem un spontāniem ziņojumiem, tai skaitā dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un atsākšanu (leikopēnijas gadījumā), *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp enfortumaba vedotīnu un leikopēniju, sēnīšu infekcijām un urīnceļu infekcijām ir vismaz pamatoti iespējama. Enfortumaba vedotīnu saturošo zāļu informācija ir atbilstoši jāatjaunina.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par enfortumaba vedotīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu enfortumaba vedotīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.