PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Padcev 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Padcev 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Padcev 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 20 mg enfortumab vedotínu.

Padcev 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 30 mg enfortumab vedotínu.

Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 10 mg enfortumab vedotínu.

Enfortumab vedotín sa skladá z plne ľudskej protilátky IgG1 kappa, konjugovanej na látku monometyl auristatin E (MMAE) narušajúcu mikrotubuly prostredníctvom proteázou štiepiteľného linkera tvoreného maleimidokaproyl-valín-citrulínom.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Padcev ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, ktorí už absolvovali chemoterapiu na báze platiny a ktorým už bol podávaný inhibítor receptora programovanej bunkovej smrti 1 alebo ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Padcev má začať a kontrolovať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorových terapií. Pred začiatkom liečby zabezpečte dobrý venózny prístup (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka enfortumab vedotínu je 1,25 mg/kg (až do maximálne 125 mg pre pacientov s hmotnosťou ≥ 100 kg) podávaná ako intravenózna infúzia v trvaní 30 minút v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Tabuľka 1. Odporúčané znižovanie dávky v prípade výskytu nežiaducich reakcií

	Úroveň dávky
Úvodná dávka	1,25 mg/kg až do 125 mg
Prvé zníženie dávky	1,0 mg/kg až do 100 mg
Druhé zníženie dávky	0,75 mg/kg až do 75 mg
Tretie zníženie dávky	0,5 mg/kg až do 50 mg

Úpravy dávky

Tabuľka 2. Prerušenie podávania, zníženie dávky a ukončenie podávania lieku u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky*
Kožné reakcie	Podozrenie na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu (toxic epidermal necrolysis, TEN) alebo bulózne lézie	• Okamžite prerušte podávanie a odporučte na špecializovanú starostlivosť.
	Potvrdené SJS alebo TEN; stupeň 4 alebo opakujúci sa stupeň 3	Liečbu ukončite natrvalo.
	Stupeň 2 zhoršenie Stupeň 2 s horúčkou Stupeň 3	• Prerušte podávanie do dosiahnutia stupňa ≤ 1 • Malo by sa zvážiť odporučenie na špecializovanú starostlivosť • Pokračujte v liečbe na rovnakej úrovni dávky alebo zvážte zníženie dávky o jednu úroveň (pozri Tabuľku 1)
Hyperglykémia	Glykémia > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	• Prerušte podávanie, až kým sa zvýšená hladina glukózy v krvi nedostane na hladinu ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl) • Pokračujte v liečbe na rovnakej úrovni dávky
Pneumonitída/ intersticiálna pľúcna choroba (interstitial lung disease, ILD)	Stupeň 2	• Prerušte podávanie do dosiahnutia stupňa ≤ 1, potom pokračujte v liečbe rovnakou dávkou alebo zvážte zníženie dávky o jednu úroveň (pozri Tabuľku 1)
	Stupeň ≥ 3	Liečbu ukončite natrvalo.
Periférna neuropatia	Stupeň 2	• Prerušte podávanie do dosiahnutia stupňa ≤ 1 • Pri prvom výskyte pokračujte v liečbe na rovnakej úrovni dávky • Pri opakovanom výskyte prerušte liečbu až do dosiahnutia stupňa ≤ 1, potom pokračujte v liečbe dávkou zníženou o jednu úroveň (pozri Tabuľku 1)
	Stupeň ≥ 3	Trvalo ukončite liečbu.

*Toxicita bola stanovená podľa National Cancer Institute (Národný onkologický inštitút) na základe kritérií Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) (Všeobecné terminologické kritéria pre nežiaduce udalosti), kde stupeň 1 je mierny, stupeň 2 je stredne závažný, stupeň 3 je závažný a stupeň 4 je život ohrozujúci.

Špecifické populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou [clearence kreatinínu (CrCL) > 60 – 90 ml/min], stredne závažnou (CrCL 30 – 60 ml/min) alebo závažnou (CrCL 15 –< 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Enfortumab vedotín nebol hodnotený u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (CrCL < 15 ml/min) (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene [celkový bilirubín 1-násobok až 1,5-násobok horného limitu normálu (ULN) a akákoľvek hodnota AST alebo celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN] nie je potrebná žiadna úprava dávky. Enfortumab vedotín bol hodnotený iba u obmedzeného počtu pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a nebol hodnotený u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie enfortumab vedotínu nie je relevantné u pediatrickej populácie v indikácii lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu.

Spôsob podávania

Liek Padcev je určený na intravenózne použitie. Odporúčaná dávka sa musí podať intravenóznou infúziou v trvaní 30 minút. Enfortumab vedotín sa nesmie podávať formou intravenóznej injekcie alebo bolusu.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Kožné reakcie

S podávaním enfortumab vedotínu súvisia kožné reakcie v dôsledku viazania enfortumab vedotínu na nektín-4 exprimovanému v koži. Horúčka alebo príznaky podobné chrípke môžu byť prvým príznakom závažnej kožnej reakcie a ak k nej dôjde, pacientov treba sledovať.

Boli hlásené mierne až stredne závažné kožné reakcie, prevažne makulopapulárna vyrážka (pozri časť 4.8). U pacientov liečených enfortumab vedotínom sa tiež vyskytli závažné kožné nežiaduce reakcie, vrátane SJS a TEN, so smrteľnými následkami, prevažne počas prvého cyklu liečby.
V klinických skúšaniach bol medián času do nástupu závažných kožných reakcií 0,6 mesiaca (rozsah: 0,1 až 6,4).

Od začiatku prvého cyklu a počas celej liečby je nutné u pacientov sledovať kožné reakcie. Pre mierne až stredne závažné kožné reakcie je možné zvážiť použitie vhodnej liečby, ako napríklad topické kortikosteroidy a antihistaminiká. V prípade podozrenia na SJS alebo TEN, alebo v prípade vzniku bulóznych lézií, okamžite prerušte liečbu a odporučte na špecializovanú starostlivosť; histologické potvrdenie, vrátane zváženia viacerých biopsií je rozhodujúce pre včasné rozpoznanie, pretože

diagnóza a intervencia môžu zlepšiť prognózu. V prípade potvrdeného SJS alebo TEN, závažných kožných reakcií stupňa 4 alebo opakovaného výskytu závažných kožných reakcií ukončite liečbu liekom Padcev natrvalo. Pre stupeň 2 – zhoršenie, stupeň – 2 s horúčkou alebo v prípade kožných reakcií stupňa 3 sa má liečba prerušiť až do zlepšenia na stupeň ≤1 a malo by sa zvážiť odporučenie na špecializovanú starostlivosť. Liečba má pokračovať na rovnakej úrovni dávky, prípadne zvážte zníženie dávky o jednu úroveň (pozri časť 4.2).

Pneumonitída/ILD

U pacientov liečených enfortumab vedotínom sa vyskytla závažná, život ohrozujúca alebo smrteľná pneumonitída/ILD (pozri časť 4.8).
U pacientov monitorujte výskyt prejavov alebo príznakov pneumonitídy/ILD, ako sú hypoxia, kašeľ, dyspnoe alebo intersticiálne infiltráty pri rádiologických vyšetreniach. Kortikosteroidy sa majú podať v prípade reakcií stupňa ≥ 2 (napr. počiatočná dávka prednizónu 1-2 mg/kg/deň alebo ekvivalentnej liečby, po ktorej nasleduje znižovanie dávky). V prípade výskytu pneumonitídy/ILD stupňa 2 prerušte podávanie lieku Padcev a zvážte zníženie dávky. V prípade výskytu pneumonitídy/ILD stupňa ≥ 3 trvalo ukončite liečbu liekom Padcev (pozri časť 4.2).

Hyperglykémia

U pacientov s už existujúcim diabetes mellitus, liečených enfortumab vedotínom alebo u pacientov, ktorí toto ochorenie pred liečbou nemali, sa vyskytla hyperglykémia a diabetická ketoacidóza (DKA) vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Hyperglykémia sa vyskytovala častejšie u pacientov s pre-existujúcou hyperglykémiou alebo vysokým indexom telesnej hmotnosti (≥ 30 kg/m^2). Pacienti s východiskovou hodnotou HbA1c ≥ 8 % boli z klinických štúdií vylúčení. U pacientov s rizikom diabetes mellitus alebo hyperglykémie sa pred stanovením dávkovania a pravidelne počas liečby podľa klinických indikácií majú sledovať hladiny glukózy v krvi. V prípade zvýšenej hladiny glukózy v krvi s hodnotou > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl) sa má podávanie lieku Padcev prerušiť, až kým sa hladiny glukózy v krvi nedostanú na úroveň ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl), a má sa zvoliť vhodná liečba (pozri časť 4.2).

Periférna neuropatia

Pri podávaní enfortumab vedotínu sa vyskytla periférna neuropatia, prevažne periférna senzorická neuropatia, vrátane reakcií stupňa ≥ 3 (pozri časť 4.8). Pacienti s existujúcou periférnou neuropatiou stupňa ≥ 2 boli z klinických štúdií vylúčení. U pacientov sa majú sledovať príznaky novej alebo zhoršujúcej sa periférnej neuropatie, pretože u takýchto pacientov môže byť potrebné odloženie podávania, zníženie dávky alebo ukončenie podávania enfortumab vedotínu (pozri Tabuľku 1). Podávanie lieku Padcev sa má trvalo ukončiť v prípade periférnej neuropatie stupňa ≥ 3 (pozri časť 4.2).

Poruchy oka

U pacientov liečených enfortumab vedotínom sa vyskytli poruchy oka, prevažne suché oko (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať poruchy oka. V prípade, že príznaky poruchy oka neustúpia alebo sa zhoršia, zvážte na profylaxiu suchého oka použitie umelých sĺz a odporučte pacienta na oftalmologické vyšetrenie.

Extravazácia v mieste infúzie

Po podaní enfortumab vedotínu, keď sa vyskytla extravazácia, boli pozorované poranenia kože a mäkkého tkaniva (pozri časť 4.8). Pred začiatkom podávania lieku Padcev zabezpečte dobrý venózny prístup a počas podávania sledujte možný výskyt extravazácie v mieste infúzie. V prípade výskytu extravazácie zastavte podávanie infúzie a sledujte výskyt nežiaducich reakcií u pacienta.

Embryofetálna toxicita a antikoncepcia

Gravidné ženy musia byť informované o možnom riziku pre plod (pozri časti 4.6 a 5.3). Ženám vo fertilnom veku sa odporúča urobiť si tehotenský test 7 dní pred začiatkom liečby enfortumab vedotínom a počas liečby a minimálne 12 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Mužom liečeným enfortumab vedotínom sa počas liečby a v období 9 mesiacov po podaní poslednej dávky lieku Padcev neodporúča počať dieťa.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa formálne interakčné štúdie s enfortumab vedotínom. Súbežné podávanie enfortumab vedotínu a liekov metabolizovaných CYP3A4 (substráty) nemá žiadne klinicky relevantné riziko vzniku farmakokinetických interakcií (pozri časť 5.2).

Účinky iných liekov na enfortumab vedotín

Inhibítory, substráty alebo induktory CYP3A4

Na základe modelovania farmakokinetiky založenej na fyziológii (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) sa pri súbežnom používaní enfortumab vedotínu s ketokonazolom (kombinovaný inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A) predpokladá zvýšenie C_{max} nekonjugovaného MMAE a AUC expozície v menšom rozsahu, bez zmeny hodnoty expozície ADC. V prípade súbežnej liečby s inhibítormi CYP3A4 sa odporúča opatrnosť. U pacientov, ktorí súbežne dostávajú silné inhibítory CYP3A4 (napr. boceprevir, klaritromycín, kobicistát, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol) sa majú pozornejšie sledovať prejavy toxicity.

Nepredpokladá sa vplyv nekonjugovaného MMAE na AUC súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. midazolam).

Silné induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) môžu znižovať expozíciu nekonjugovaného MMAE s miernym účinkom (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

U žien vo fertilnom veku sa odporúča uskutočnenie tehotenského testu 7 dní pred začiatkom liečby. Ženám vo fertilnom veku sa počas liečby a minimálne 12 mesiacov po ukončení liečby odporúča používať účinnú antikoncepciu. Mužom liečeným enfortumab vedotínom sa počas liečby a v období 9 mesiacov po podaní poslednej dávky lieku Padcev neodporúča počať dieťa.

Gravidita

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže liek Padcev pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Štúdie vývoja embrya a plodu uskutočnené na samiciach potkanov ukázali, že intravenózne podávanie enfortumab vedotínu malo za následok znížený počet životaschopných plodov, menšiu veľkosť vrhu a zvýšený počet skorých resorpcií (pozri časť 5.3). Liek Padcev sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa enfortumab vedotín vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby liekom Padcev a minimálne 6 mesiacov po podaní poslednej dávky ukončená.

Fertilita

U potkanov spôsobilo opakované podanie dávky enfortumab vedotínu testikulárnu toxicitu a môže ovplyvňovať fertilitu samca. Ukázalo sa, že MMAE má aneugenické vlastnosti (pozri časť 5.3). Mužom liečeným týmto liekom sa preto pred začatím liečby odporúča zmrazenie a uskladnenie vzoriek spermií. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku lieku Padcev na ľudskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Padcev nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri liečbe enfortumab vedotínom boli alopécia (48,8 %), únava (46,8 %), znížená chuť do jedla (44,9 %), periférna senzorická neuropatia (38,7 %), hnačka (37,6 %), nevoľnosť (36 %), pruritus (33,4 %), dysgeúzia (29,9 %), anémia (26,5 %), znížená hmotnosť (23,4 %), makulopapulárna vyrážka (22,9 %), suchá koža (21,6 %), vracanie (18,4 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (15,3 %), hyperglykémia, (13,1 %), suché oko (12,8 %), zvýšená alanínaminotransferáza (12,1 %) a vyrážka (10,4 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli hnačka (2 %) a hyperglykémia (2 %). Deväť percent pacientov trvale ukončilo liečbu enfortumab vedotínom z dôvodu nežiaducich reakcií; najčastejšou nežiaducou reakciou (≥ 2 %), ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola periférna senzorická neuropatia (4 %). Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k prerušeniu liečby, sa vyskytli u 44 % pacientov; najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 2 %), ktoré viedli k prerušeniu liečby, boli periférna senzorická neuropatia (15 %), únava (7 %), makulopapulárna vyrážka (4 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (4 %), zvýšená alanínaminotransferáza (4 %), anémia (3 %), hnačka (3 %) a hyperglykémia (3 %). U 30 % pacientov bolo potrebné zníženie dávky z dôvodu nežiaducej reakcii; najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 2 %), ktoré viedli k zníženiu dávky, boli periférna senzorická neuropatia (10 %), únava (5 %), makulopapulárna vyrážka (4 %) a znížená chuť do jedla (2 %).

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Bezpečnosť enfortumab vedotínu ako monoterapie bola hodnotená u 680 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, ktorí v klinických štúdiách dostávali dávku 1,25 mg/kg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu (pozri Tabuľku 3). Pacienti boli vystavení enfortumab vedotínu počas mediánu trvania 4,7 mesiaca (rozsah: 0,3 až 34,8 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené v tejto časti podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Anémia
Neznáme[1]	Neutropénia, febrilná neutropénia, znížený počet neutrofilov
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Hyperglykémia, znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Periférna senzorická neuropatia, dysgeúzia
Časté	Periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzomotorická neuropatia, parestézia, hypestézia, porucha chôdze, svalová slabosť
Menej časté	Demyelinizačná polyneuropatia, polyneuropatia, neurotoxicita, motorická dysfunkcia, dysestézia, svalová atrofia, neuralgia, obrna nervus peroneus, strata citlivosti, pocit pálenia kože, pocit pálenia
Poruchy oka	
Veľmi časté	Suché oko
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Pneumonitída
Menej časté	Intersticiálna pľúcna choroba
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Hnačka, vracanie, nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Alopécia, pruritus, vyrážka, makulopapulárna vyrážka, suchá koža
Časté	Poliekový kožný výsev, exfoliácia kože, konjunktivitída, bulózna dermatitída, pľuzgier, stomatitída, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, ekzém, erytém, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, papulárna vyrážka, svrbiaca vyrážka, vezikulárna vyrážka
Menej časté	Generalizovaná exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, exfoliatívna vyrážka, pemfigoid, makulovezikulózna vyrážka, dermatitída, alergická dermatitída, kontaktná dermatitída, intertrigo, podráždenie kože, stasis dermatitis, krvavý pľuzgier
Neznáme[1]	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, epidermálna nekróza, symetrický liekom navodený intertriginózny a flexurálny exantém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Únava
Časté	Extravazácia v mieste infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zníženie hmotnosti

[1]Na základe skúseností po uvedení na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Imunogenicita

Imunogenicita na enfortumab vedotín 1,25 mg/kg sa testovala u celkovo 590 pacientov. U 15 pacientov bola potvrdená pozitivita na začiatku liečby na protilátky proti liečivu (anti-drug antibody, ADA) a u pacientov, ktorí boli na začiatku liečby negatívni (n = 575), bolo celkom 16 (2,8 %) pacientov pozitívnych po začiatku liečby (13 krátkodobo a 3 trvalo). Z dôvodu obmedzeného počtu pacientov s protilátkami proti lieku Padcev nie je možné odvodiť žiadne závery čo sa týka možného účinku imunogenicity na účinnosť, bezpečnosť alebo farmakokinetiku.

Kožné reakcie

V klinických štúdiách sa kožné reakcie vyskytli u 55 % (375) zo 680 pacientov liečených enfortumab vedotínom 1,25 mg/kg. Závažné kožné reakcie (stupeň 3 alebo 4) sa vyskytli u 13 % (85) pacientov a väčšina z týchto reakcií zahŕňala makulopapulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, vyrážku alebo poliekový kožný výsev. Medián času do nástupu závažných kožných reakcií bol 0,62 mesiaca (rozsah: 0,1 až 6,4 mesiaca). Závažné kožné reakcie sa vyskytli u 3,8 % (26) pacientov.

V klinickej štúdii EV-201 (n = 214) z pacientov, u ktorých sa vyskytli kožné reakcie, došlo u 75 % pacientov k úplnému vymiznutiu a u 14 % k čiastočnému zlepšeniu (pozri časť 4.4).

Pneumonitída/ILD

V klinických štúdiách sa pneumonitída vyskytla u 15 (2,2 %) a ILD sa vyskytla u 2 (0,3 %) zo 680 pacientov liečených enfortumab vedotínom v dávke 1,25 mg/kg. U menej ako 1 % pacientov sa vyskytla závažná (stupeň 3 – 4) pneumonitída alebo ILD. Pneumonitída viedla k prerušeniu liečby enfortumab vedotínom u 0,1 % pacientov a ILD u 0,3 % pacientov. Nevyskytli sa žiadne prípady úmrtia na ILD alebo pneumonitídu. Medián času do nástupu pneumónie akéhokoľvek stupňa alebo ILD bol 3,6 mesiaca (rozsah: 0,8 - 6,0 mesiacov) a medián trvania bol 1,4 mesiaca (rozsah: 0,2 - 27,5 mesiaca). Zo 17 pacientov, ktorí prekonali pneumonitídu alebo ILD, u 6 (35,3 %) došlo k ustúpeniu symptómov.

Hyperglykémia

V klinických štúdiách sa hyperglykémia (glukóza v krvi > 13,9 mmol/l) vyskytla u 14 % (98) zo 680 pacientov liečených enfortumab vedotínom 1,25 mg/kg. Závažné udalosti hyperglykémie sa vyskytli u 2,2 % pacientov, u 7 % pacientov sa vyvinula závažná (stupeň 3 – 4) hyperglykémia a u 0,3 % pacientov sa vyskytli smrteľné udalosti, v jednom prípade hyperglykémia a v druhom diabetická ketoacidóza. Výskyt hyperglykémie stupňa 3 – 4 sa zvyšoval rovnomerne u pacientov s vyšším indexom telesnej hmotnosti a u pacientov s vyššou východiskovou hodnotou hemoglobínu A1C (HbA1c). Medián času do nástupu hyperglykémie bol 0,6 mesiaca (rozsah: 0,1 – 20,3).

V klinickej štúdii EV-201 (n = 214), v čase posledného vyšetrenia, došlo u 61 % pacientov k úplnému vymiznutiu a u 19 % pacientov k čiastočnému zlepšeniu (pozri časť 4.4).

Periférna neuropatia

V klinických štúdiách sa periférna neuropatia vyskytla u 52 % (352) zo 680 pacientov liečených enfortumab vedotínom 1,25 mg/kg. U štyroch % pacientov sa vyskytla závažná (trieda 3 – 4) periférna

neuropatia vrátane senzorických a motorických udalostí. Medián času do nástupu stupňa ≥ 2 bol 4,6 mesiaca (rozsah: 0,1 – 15,8).

V klinickej štúdii EV-201 (n = 214), v čase posledného vyšetrenia, došlo u 19 % pacientov k úplnému vymiznutiu a u 39 % pacientov k čiastočnému zlepšeniu (pozri časť 4.4).

Poruchy oka

V klinických štúdiách sa u 30 % pacientov počas liečby enfortumab vedotínom 1,25 mg/kg vyskytlo suché oko. Liečba bola prerušená u 1,3 % pacientov a 0,1 % pacientov trvale ukončilo liečbu z dôvodu suchého oka. Závažné (stupeň 3) suché oko sa vyskytlo iba u 3 pacientov (0,4 %). Medián času do nástupu suchého oka bol 1,7 mesiaca (rozsah: 0 – 19,1 mesiaca) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania enfortumab vedotínom nie je známa žiadna protilátka. V prípade predávkovania sa má pacient podrobne sledovať pre výskyt nežiaducich reakcií a má sa podať vhodná podporná liečba, pričom treba brať do úvahy polčas 3,6 dňa (ADC) a 2,6 dňa (MMAE).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FX13

Mechanizmus účinku

Enfortumab vedotín je konjugát protilátky a liečiva (antibody drug conjugate, ADC) cielený proti nektínu-4, adhezívnemu proteínu, ktorý sa nachádza na povrchu uroteliálnych nádorových buniek. Skladá sa z plne ľudskej protilátky IgG1 kappa konjugovanej na látku MMAE narušajúcu mikrotubuly prostredníctvom proteázou štiepiteľného linkera maleimidokaproyl-valín-citrulín. Predklinické údaje naznačujú, že protinádorovú aktivitu enfortumab vedotínu spôsobuje viazanie ADC na bunky exprimujúce nektín-4, po ktorom nasleduje internalizácia komplexu ADC-nektín-4 a uvoľnenie MMAE prostredníctvom proteolytického štiepenia. Uvoľnenie MMAE narúša sieť mikrotubúl v bunke, čo následne spôsobuje zastavenie bunkového cyklu a apoptotickú bunkovú smrť. MMAE uvoľnené z enfortumab vedotínom cielených buniek sa môžu rozptýliť do okolitých buniek s nízkou expresiou nektínu-4, čo má za následok cytotoxickú smrť bunky.

Elektrofyziológia srdca

Na základe EKG údajov zo štúdií s pacientmi s pokročilým uroteliálnym karcinómom pri odporúčanej dávke 1,25 mg/kg enfortumab vedotín nespôsoboval predĺženie priemerného intervalu QTc na žiadny klinicky relevantný rozsah.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastatický uroteliálny karcinóm

EV-301

Účinnosť lieku Padcev bola hodnotená v štúdii EV-301, otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdii vo fáze 3, do ktorej bolo zaradených 608 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, ktorí už absolvovali liečbu chemoterapiou na báze platiny a inhibítorom receptora programovanej bunkovej smrti (programmed-death receptor 1, PD-1) alebo ligandu programovanej bunkovej smrti (programmed-death ligand 1, PD-L1). Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo celkové prežívanie (OS) a sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali prežívanie bez progresie (PFS) a mieru objektívnej odpovede (ORR) [PFS a ORR boli hodnotené skúšajúcim pomocou RECIST v1.1]. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie enfortumab vedotínu v dávke 1,25 mg/kg v 1., 8. a 15. deň 28-dňového cyklu alebo na jednu z nasledujúcich chemoterapií na základe rozhodnutia skúšajúceho: docetaxel 75 mg/m^2 (38 %), paklitaxel 175 mg/m^2 (36 %) alebo vinflunín 320 mg/m^2 (25 %) v 1. deň 21-dňového cyklu.

V prípade aktívnych metastáz v centrálnom nervovom systéme (CNS), pretrvávajúcej senzorickej alebo motorickej neuropatie stupňa ≥ 2, známej anamnézy infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (human immunodeficiency virus, HIV) (HIV 1 alebo 2), aktívnej hepatitídy typu B alebo C alebo nekontrolovaného diabetu definovaného ako HbA1c ≥ 8 % alebo HbA1c ≥ 7 % so súvisiacimi príznakmi diabetu boli pacienti zo štúdie vyradení.

Medián veku bol 68 rokov (rozsah: 30 až 88 rokov), 77 % boli muži a väčšina pacientov bola bielej (52 %) alebo ázijskej (33 %) rasy. U všetkých pacientov bola východisková hodnota výkonnostného stavu podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group) na úrovni 0 (40 %) alebo 1 (60 %). 95 % pacientov malo metastatické ochorenie a 5 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie. 80 % pacientov malo viscerálne metastázy vrátane 31 % s metastázami v pečeni. 76 % pacientov malo histológiu uroteliálneho karcinómu/karcinómu z prechodných buniek (transitional cell carcinoma, TCC), 14 % malo zmiešaný uroteliálny karcinóm a približne 10 % pacientov malo iné histologické varianty. Celkovo 76 (13 %) pacientov absolvovalo ≥ 3 línie predchádzajúcej systémovej liečby. 52 % (314) pacientom bol podaný najskôr inhibítor PD-1, 47 % (284) pacientom bol podaný najskôr inhibítor PD-L1 a zvyšnému 1 % (9) pacientov boli podané oba inhibítory PD-1 aj PD-L1. Iba 18 % (111) pacientov malo odpoveď na predchádzajúcu liečbu inhibítorom PD-1 alebo PD-L1. 63 % (383) pacientov absolvovalo predchádzajúce režimy liečby na báze cisplatiny, 26 % (159) pacientov absolvovalo predchádzajúce režimy liečby na báze karboplatiny, a ďalších 11 % (65) pacientov absolvovalo oba režimy liečby na báze cisplatiny a karboplatiny.

V Tabuľke 4 sú zhrnuté výsledky účinnosti štúdie EV-301, po strednej dobe sledovania 11,1 mesiaca (95 % CI: 10,6 až 11,6).

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti v štúdii EV-301

Cieľový ukazovateľ	Padcev n = 301	Chemoterapia n = 307
Celková miera prežívania (OS)		
Počet (%) pacientov s udalosťami	134 (44,5)	167 (54,4)
Medián v mesiacoch (95 % CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Pomer rizika (95 % CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Jednostranná hodnota p	0,00142*	
Prežívanie bez progresie (PFS)†		
Počet (%) pacientov s udalosťami	201 (66,8)	231 (75,2)
Medián v mesiacoch (95 % CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Pomer rizika (95 % CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Jednostranná hodnota p	< 0,00001‡	
Objektívna miera odpovede (ORR) (kompletná odpoveď + čiastočná odpoveď)†		
ORR (%) (95 % CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Jednostranná hodnota p	< 0,001§	
Kompletná miera odpovede (%)	4,9	2,7
Čiastočná miera odpovede (%)	35,8	15,2
Trvanie odpovede v prípade účastníkov reagujúcich na liečbu		
Medián v mesiacoch (95 % CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

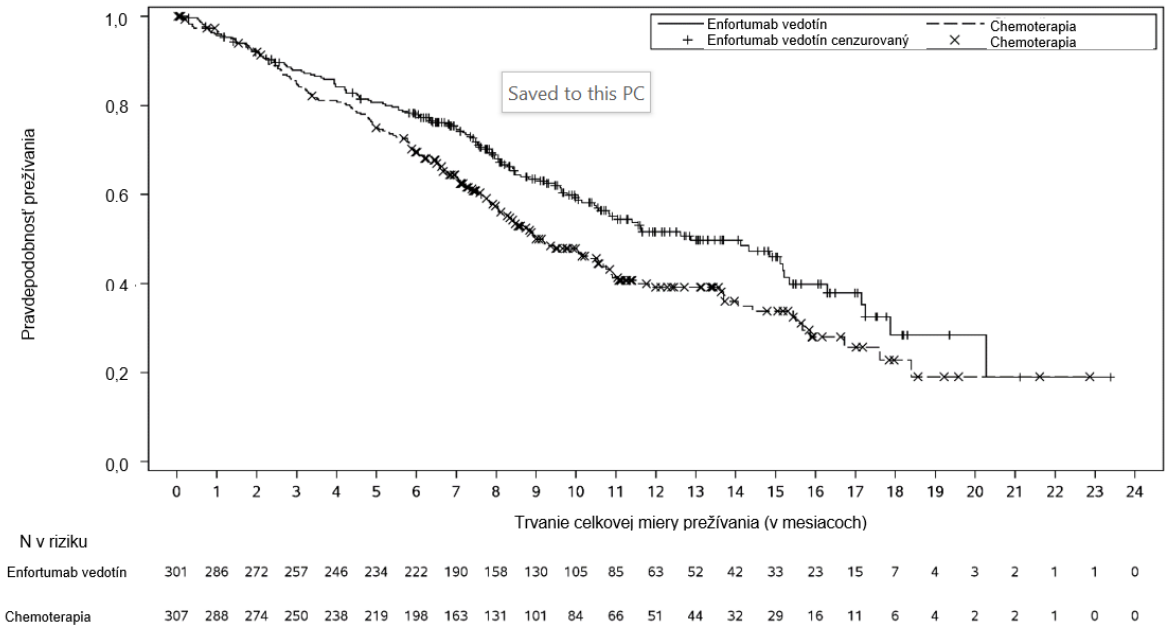
*vopred stanovená hranica účinnosti = 0,00679, jednostranné (upravené o pozorované úmrtia v počte 301)

†vyhodnotené posúdením skúšajúceho pomocou kritérií RECIST v1.1

‡vopred stanovená hranica účinnosti = 0,02189, jednostranná (upravená o pozorované udalosti PFS1 v počte 432)

§vopred stanovená hranica účinnosti = 0,025, jednostranná (upravená o frakcie informácií 100 %)

Obrázok 1. Kaplanov-Maierova krivka celkovej miery prežívania



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s enfortumab vedotínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre uroteliálny karcinóm (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Odhad priemerného distribučného objemu ADC v ustálenom stave bol 12,8 l po podaní 1,25 mg/kg enfortumab vedotínu. *In vitro* sa viazanie MMAE na proteíny v ľudskej plazme pohybovalo v rozsahu 68 % až 82 %. Je nepravdepodobné, že MMAE vytlačí alebo bude vytlačený liekmi s vysokou väzbou na proteíny. In vitro štúdie naznačujú, že MMAE je substrátom P-glykoproteínu.

Biotransformácia

Malá časť MMAE uvoľneného z enfortumab vedotínu sa metabolizuje. *In vitro* údaje naznačujú, že metabolizácia MMAE prebieha primárne oxidáciou CYP3A4.

Eliminácia

Priemerný klírens ADC u pacientov bol 0,11 l/h a nekonjugovaného MMAE bol 2,11 l/h. Eliminácia ADC vykázala multiexponenciálny pokles s polčasom 3,6 dňa.
Eliminácia MMAE vyzerala byť obmedzená svojou rýchlosťou uvoľňovania z enfortumab vedotínu. Eliminácia MMAE vykázala multiexponenciálny pokles s polčasom 2,6 dňa.

Vylučovanie

Vylučovanie MMAE prebieha hlavne stolicou, malé množstvo močom. Po jednej dávke iného ADC, ktoré obsahuje MMAE, bolo približne 24 % celkového podaného MMAE zachyteného v stolici a moči

ako nezmenený MMAE počas obdobia 1 týždňa. Väčšina zachyteného MMAE sa vylúčila v stolici (72 %). Podobný profil vylučovania sa očakáva pre MMAE po podaní enfortumab vedotínu.

Špecifické populácie

Starší pacienti

Analýza populačnej farmakokinetiky naznačuje, že vek [rozsah: 24 až 90 rokov; 60 % (450/748) > 65 rokov, 19 % (143/748) > 75 rokov] nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku enfortumab vedotínu.

Rasa a pohlavie

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky, rasa [69 % (519/748) biela, 21 % (158/748) ázijská, 1 % (10/748) čierna a 8 % (61/748) iné alebo neznáma] a pohlavie [73 % (544/748) mužské] nemali klinicky významný účinok na farmakokinetiku enfortumab vedotínu.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika ADC a nekonjugovaného MMAE boli hodnotené po podaní 1,25 mg/kg enfortumab vedotínu pacientom s miernou (CrCL > 60 – 90 ml/min; n = 272), stredne závažnou (CrCL 30 – 60 ml/min; n = 315) a závažnou (CrCL 15 –<30 ml/min; n = 25) poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek neboli pozorované žiadne podstatné rozdiely v expozícii AUC v prípade ADC alebo nekonjugovaného MMAE v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Enfortumab vedotín nebol hodnotený u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (CrCL < 15 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky použitím údajov z klinických štúdií u pacientov s mestastatickým uroteliálnym karcinómom nebol žiadny podstatný rozdiel v expozícii ADC a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín 1- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hodnota AST alebo celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN, n = 65) bolo pozorované zvýšenie 37 % AUC nekonjugovaného MMAE v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Enfortumab vedotín bol hodnotený iba u obmedzeného počtu pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (n = 3) a nebol hodnotený u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Účinok stredne závažnej alebo závažnej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5-násobok ULN a akákoľvek hodnota AST) alebo transplantácie pečene na farmakokinetiku ADC alebo nekonjugovaného MMAE nie je známy.

Predpovede modelovania farmakokinetiky na základe fyziológie

Pri súbežnom užívaní enfortumab vedotínu s ketokonazolom (kombinovaný inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A) sa predpokladá zvýšenie C_{max} nekonjugovaného MMAE a AUC expozície v menšom rozsahu, bez zmeny hodnoty expozície ADC.

Pri súbežnom užívaní enfortumab vedotínu s rifampínom (kombinovaný induktor P-gp a silný induktor CYP3A) sa predpokladá zníženie C_{max} nekonjugovaného MMAE a AUC expozície

s miernym účinkom, bez zmeny hodnoty expozície ADC. Úplný vplyv rifampínu na C_{max} MMAE môže byť v modeli PBPK podhodnotený.

Nepredpokladá sa, že súbežné užívanie enfortumab vedotínu bude mať vplyv na expozíciu midazolamu (citlivý substrát CYP3A). *In vitro* štúdie používajúce mikrozómy ľudskej pečene naznačujú, že MMAE inhibuje CYP3A4/5 ale žiadne iné izoformy CYP450. MMAE neindukoval hlavné enzýmy CYP450 v ľudských hepatocytoch.

In vitro štúdie

In vitro štúdie naznačujú, že MMAE je substrátom a nie je inhibítorom efluxového transportéra P-glykoproteín (P-gp). *In vitro* štúdie preukázali, že MMAE nebol substrátom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), proteínu spojeného s rezistenciou na viacero liekov (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), organický anión transportujúci polypeptid 1B1 alebo 1B3 (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1 alebo OATP1B3), transportéra 2 organických katiónov (organic cation transporter 2, OCT2) alebo transportér 1 alebo 3 organických aniónov (organic anion transporter 1 alebo 3, OAT1 alebo OAT3). MMAE nebol inhibítorom exportnej pumpy žlčových solí (bile salt export pump, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 alebo OATP1B3 v klinicky relevantných koncentráciách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie genotoxity ukázali, že MMAE nemalo žiadny zrejmý genotoxický potenciál v teste reverznej mutácie na baktériách (Amesov test) ani v teste mutácie myšieho lymfómu L5178Y TK+/-. MMAE neindukoval chromozómové aberácie v mikronuklovom teste na potkanoch, čo je konzistentné s farmakologickou činnosťou látok narušajúcich mikrotubuly.

Kožné lézie boli zaznamenané v štúdiách pri opakovanej dávke potkanom (4-týždňová a 13 týždňová) a opiciam (4-týždňová). Kožné zmeny boli úplne reverzibilné do konca 6-týždňového obdobia zotavovania.

Hyperglykémia hlásená v klinických štúdiách sa nevyskytla ani v štúdiách toxicity uskutočnených na potkanoch ani na opiciach a v pankrease žiadneho živočíšneho druhu sa nevyskytli žiadne histopatologické nálezy.

Bola pozorovaná fetálna toxicita (znížená veľkosť vrhu alebo úplná strata vrhu) a zmenšenie veľkosti vrhu sa odrazilo vo zvýšení počtu skorých resorpcií. Priemerná telesná hmotnosť plodu pri prežívajúcich plodoch pri dávke 2 mg/kg bola pri porovnaní s kontrolou znížená.

Zmeny skeletu plodu súvisiace s enfortumab vedotínom sa považovali za vývojové oneskorenia. Dávka 2 mg/kg (rovnajúca sa približne expozícii pri odporúčanej dávke pre ľudí) spôsobila toxicitu u matky, embryofetálnu úmrtnosť a štrukturálne malformácie, vrátane gastroschízy, nesprávneho natočenia zadných končatín, chýbajúcich predných končatín, nesprávnej polohy vnútorných orgánov a zrastený krčný oblúk. Okrem toho boli pozorované skeletálne anomálie (asymetrická, zrastená, neúplne osifikovaná a deformovaná hrudná kosť, deformovaná krčná klemba a unilaterálna osifikácia stredu hrudnej kosti) a znížená hmotnosť plodu.

Testikulárna toxicita, pozorovaná iba u potkanov, bola čiastočne zvratná do konca 24-týždňového obdobia zotavovania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidínium-chloridu
dihydrát trehalózy
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky

Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke.
Z mikrobiologického hľadiska sa po rekonštitúcii musí roztok z injekčnej liekovky (liekoviek) okamžite pridať do infúzneho vaku. Ak sa roztok nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím injekčných liekoviek s rekonštituovaným roztokom zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by doba v chladničke nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

Zriedený roztok v infúznom vaku

Z mikrobiologického hľadiska sa po zriedení do infúzneho vaku má zriedený roztok vo vaku podať pacientovi okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky pred použitím zriedeného roztoku zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by doba v chladničke nemala byť dlhšia ako 16 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C vrátane času podania infúzie. Neuchovávajte v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky
Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Padcev 20 mg injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok
10 ml sklenená injekčná liekovka typu I so sivou brómbutylovou gumenou zátkou, 20 mm hliníkovým uzáverom so zeleným prstencom a zeleným viečkom. Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Padcev 30 mg injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok
10 ml sklenená injekčná liekovka typu I so sivou brómbutylovou gumenou zátkou, 20 mm hliníkovým uzáverom so strieborným prstencom a žltým viečkom. Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na prípravu a podávanie

Rekonštitúcia v jednodávkovej injekčnej liekovke

1. Postupujte podľa pokynov na správnu manipuláciu a likvidáciu liekov proti rakovine.
2. Na rekonštitúciu a prípravu dávkovacích roztokov použitie vhodnú aseptickú techniku.
3. Vypočítajte odporúčanú dávku na základe hmotnosti pacienta s cieľom stanoviť počet a silu (20 mg alebo 30 mg) potrebných injekčných liekoviek.
4. Rekonštituujte každú injekčnú liekovku podľa postupu uvedeného nižšie a ak je to možné, nasmerujte prúd sterilnej vody na injekcie na steny injekčnej liekovky a nie priamo na lyofilizovaný prášok:
   a. 20 mg injekčná liekovka: Pridajte 2,3 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa 10 mg/ml enfortumab vedotínu.
   b. 30 mg injekčná liekovka: Pridajte 3,3 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa 10 mg/ml enfortumab vedotínu.
5. Pomaly krúživým pohybom premiešajte každú injekčnú liekovku, kým sa obsah úplne nerozpustí. Nechajte rekonštituovanú liekovku (liekovky) odstáť minimálne 1 minútu, kým nezmiznú všetky bubliny. Injekčnou liekovkou netraste.
6. Vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných čiastočiek. Zlikvidujte všetky injekčné liekovky, v ktorých sú viditeľné čiastočky alebo v ktorých došlo k zmene sfarbenia.

Zriedenie v infúznom vaku

7. Odoberte vypočítané množstvo dávky rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (liekoviek) a preneste ho do infúzneho vaku.
8. Zrieďte enfortumab vedotín roztokom dextrózy 50 mg/ml (5 %), roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo laktátovým Ringerovým injekčným roztokom. Veľkosť infúzneho vaku musí umožniť vstreknutie dostatočného množstva rozpúšťadla na dosiahnutie koncovej koncentrácie 0,3 mg/ml až 4 mg/ml enfortumab vedotínu.

Zriedený dávkovací roztok enfortumab vedotínu je kompatibilný s intravenóznymi infúznymi vakmi vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), etylvinylacetátu, polyolefínu, ako napr. polypropylén (PP), alebo s intravenóznymi fľašami vyrobenými z polyetylénu (PE), glykolom modifikovaného polyetyléntereftalátu a infúznymi súpravami vyrobenými z PVC so zmekčovadlom buď bis-(2-etylhexyl) ftalát (DEHP) alebo tris-(2-etylhexyl) trimelitát (TOTM), PE a s membránami filtra (veľkosť pórov 0,2 – 1,2 µm) vyrobenými z polyétersulfónu, polyvinylidén difluoridu alebo zmiešaných esterov celulózy.

9. Zriedený roztok zmiešajte jemným obrátením. Infúzny vak netraste.
10. Pred použitím vizuálne skontrolujte infúzny vak, či sa v ňom nenachádzajú čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných čiastočiek. Nepoužívajte infúzny vak, ak sa v ňom nachádzajú čiastočky alebo došlo k zmene sfarbenia.
11. Nepoužitý roztok, ktorý zostane v jednodávkovej injekčnej liekovke, zlikvidujte.

Podávanie

12. Podajte infúziu v trvaní 30 minút intravenóznou linkou. Nepodávajte vo forme intravenóznej injekcie alebo bolusu.

Pri použití pomôcky na prenos liekov v uzavretom systéme, vyrobenej z akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS), akrylu, aktívneho uhlia, etylén-propylén-diénového monoméru, metakrylátu ABS, polykarbonátu, polyizoprénu, polyoxymetylénu, PP, silikónu, nehrdzavejúcej ocele, termoplastického elastoméru neboli pre rekonštituovaný roztok pozorované žiadne nekompatibility.

13. Nepodávajte ďalšie lieky rovnakou infúznou linkou.
14. Pri podávaní sa odporúča používať in-line filtre alebo striekačkové filtre (veľkosť pórov: 0,2 – 1,2 µm, odporúčané materiály: polyétersulfón, polyvinylidén difluorid, zmiešané estery celulózy).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Švajčiarsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

– **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred použitím lieku Padcev v každom členskom štáte by sa mal držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušnou národnou autoritou na obsahu a formáte edukačných materiálov vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde sa Padcev uvádza na trh, boli pacientom, u ktorých sa očakáva, že budú používať Padcev, poskytnuté tieto materiály:

Informačný balík pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa
- Karta pre pacienta
    - Karta pre pacienta:
      - Informácie pre pacientov, že liečba liekom Padcev môže spôsobiť kožné reakcie vrátane závažných kožných reakcií, ako je SJS, TEN alebo iné závažné vyrážky.
      - Popis príznakov kožných reakcií a radu, kedy vyhľadať lekársku pomoc, pretože to môžu byť príznaky závažnej kožnej reakcie.
      - Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta, kedykoľvek, aj v prípade naliehavej situácie, že pacient používa Padcev.
      - Kontaktné údaje ošetrujúceho lekára, ktorý predpísal Padcev.
      - Nutnosť nosiť kartu vždy pri sebe a vždy ju ukázať zdravotníckemu pracovníkovi.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii by mal taktiež v každom balení lieku poskytnúť kartu pacienta, ktorej text je uvedený v Prílohe III.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

PADCEV 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
enfortumab vedotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg enfortumab vedotínu.
Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 10 mg enfortumab vedotínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy a polysorbát 20

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Netraste.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1615/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PADCEV 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
enfortumab vedotín
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

PADCEV 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
enfortumab vedotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg enfortumab vedotínu.
Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 10 mg enfortumab vedotínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy a polysorbát 20

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Netraste.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1615/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

PADCEV 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
enfortumab vedotín
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/ml

6. INÉ

OBSAH KARTY PRE PACIENTA

KARTA PRE PACIENTA

PADCEV
(enfortumab vedotín)

- Majte túto kartu **vždy** pri sebe, hlavne pri cestovaní alebo návšteve iného lekára.
- Nezabudnite ukázať túto kartu každému lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre v prípade akéhokoľvek lekárskeho ošetrenia alebo návštevy v nemocnici alebo na klinike.
- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obzvlášť tie, ktoré sú uvedené v tejto karte, **okamžite** kontaktujte svojho lekára.

DÔLEŽITÉ BEZPEČNOSTNÉ INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

Liek Padcev môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky vrátane závažných kožných reakcií (Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a iné závažné vyrážky ako napr. symetrický intertriginózny a flexurálny exantém súvisiaci s liekom).

Porozprávajte sa **okamžite** s vaším lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ak máte akýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- vyrážka alebo svrbenie, ktoré sa postupne zhoršuje alebo sa vracia po liečbe,
- pľuzgiere alebo olupovanie kože,
- bolestivé rany alebo vredy v ústach alebo nose, hrdle alebo v oblasti genitálií,
- horúčka alebo príznaky podobné chrípke,
- alebo opuchnuté lymfatické uzliny.

Môžu to byť príznaky závažnej kožnej reakcie, ktorá sa môže vyskytnúť pri podávaní tohto lieku, najmä počas prvých pár týždňov liečby. Ak sa u vás prejaví kožná reakcia, váš lekár vás bude sledovať a môže vám podať liek na liečbu vašej kožnej reakcie. V prípade zhoršenia reakcie, môže váš lekár prerušiť alebo ukončiť liečbu. Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby, obráťte sa na svojho lekára.

DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE PRE POSKYTOVATEĽOV ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI

- Tento pacient je liečený liekom Padcev (enfortumab vedotín), ktorý môže spôsobiť závažné kožné reakcie vrátane SJS a TEN (prevažne počas prvého cyklu liečby).
- Symptómy zahŕňajú vyrážku alebo svrbenie, ktoré sa postupne zhoršuje alebo sa vracia po liečbe, pľuzgiere alebo olupovanie kože, bolestivé rany alebo vredy v ústach alebo nose, hrdle alebo v oblasti genitálií, horúčku alebo príznaky podobné chrípke alebo opuchnuté lymfatické uzliny.
- Horúčka alebo príznaky podobné chrípke môžu byť prvým prejavom kožnej reakcie. Počnúc prvým cyklom a počas celej liečby majú byť pacienti monitorovaní pre kožné reakcie. Pri miernych až stredne závažných kožných reakciách možno zvážiť podanie topických kortikosteroidov/antihistaminík.
- Ak je podozrenie na SJS alebo TEN alebo ak sa objavia bulózne lézie, **okamžite** prerušte liečbu a odporučte pacienta na špecializovanú starostlivosť; histologické potvrdenie je rozhodujúce pre včasné rozpoznanie, pretože diagnóza a intervencia môžu zlepšiť prognózu.
- Pri výskyte SJS alebo TEN, kožných reakcií stupňa 4 alebo opakujúcich sa reakcií stupňa 3, ukončite liečbu natrvalo.
- Pri stupni 2 s horúčkou, zhoršujúcom sa stupni 2 alebo stupni 3 kožných reakcií prerušte liečbu až do zlepšenia na stupeň ≤1 a obnovte liečbu na rovnakej úrovni dávky alebo zvážte zníženie dávky o jednu úroveň; zvážte odporučenie na špecializovanú starostlivosť.

Pre viac informácií, prosím, kontaktujte hematológa/onkológa pacienta a prečítajte si informácie o lieku enfortumab vedotín, ktoré sú dostupné na https://www.ema.europa.eu/.

Moje meno:_____
Moje kontaktné číslo:_____
Núdzový kontakt: _____
Číslo núdzového kontaktu:_____
Meno hematológa/onkológa/zdravotnej sestry onkológie:_____
Kontaktné číslo: _____
Kontaktné číslo mimo pracovných hodín:_____
Názov mojej nemocnice: _____
Kontaktné číslo mojej nemocnice: _____
Začiatok užívania lieku PADCEV:_____

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Padcev 20 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Padcev 30 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
enfortumab vedotín

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Padcev a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Padcev
3. Ako používať Padcev
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Padcev
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Padcev a na čo sa používa

Padcev obsahuje liečivo enfortumab vedotín, ktoré sa skladá z monoklonálnej protilátky prepojenej na látku, ktorá je určená na zabíjanie rakovinových buniek. Monoklonálna protilátka rozpoznáva určité rakovinové bunky a privádza túto látku do rakovinových buniek.

Tento liek sa používa u dospelých na liečbu typu rakoviny nazývaného rakovina močového mechúra (uroteliálny karcinóm). Liek Padcev sa podáva pacientom, ktorých rakovina sa rozšírila alebo ju nie je možné odstrániť chirurgicky.

Padcev sa podáva pacientom, ktorí dostali imunoterapeutický liek a tiež dostali chemoterapiu obsahujúcu platinu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Padcev

Liek Padcev nesmiete dostať

- ak ste alergický na enfortumab vedotín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia
Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak:
- sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov kožnej reakcie:
  - vyrážka alebo svrbenie, ktoré sa zhoršuje alebo sa vráti po liečbe,
  - pľuzgiere alebo olupovanie kože,
  - bolestivé vredy v ústach, nose, hrdle alebo v oblasti genitálií,
  - horúčka alebo príznaky podobné chrípke
  - alebo opuchnuté lymfatické uzliny.

Môže ísť o prejavy závažnej kožnej reakcie, ktorá sa môže vyskytnúť pri podávaní tohto lieku, najmä počas prvých pár týždňov liečby. Ak sa príznaky vyskytnú, váš lekár vás bude sledovať a môže vám podať liek na liečbu kožných problémov. Môže pozastaviť liečbu až do zmiernenia príznakov. Ak sa kožná reakcia zhorší, váš lekár môže ukončiť liečbu. Tieto informácie nájdete aj na Karte pre pacienta, ktorá je súčasťou balenia. Je dôležité, aby ste mali túto kartu pri sebe a ukázali ju každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorého navštívite.

- sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky vysokej hladiny cukru v krvi vrátane častého močenia, zvýšeného smädu, rozmazaného videnia, zmätenosti, ospalosti, straty chuti do jedla, ovocnej vône vášho dychu, nevoľnosti, vracania alebo bolesti žalúdka. Počas liečby sa u vás môže rozvinúť vysoká hladina cukru v krvi.

- máte pľúcne problémy (pneumonitída/intersticiálna pľúcna choroba) alebo ak sa u vás vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa príznaky vrátane problémov s dýchaním, dýchavičnosti alebo kašľa. Ak sa tieto príznaky vyskytnú, váš lekár môže liečbu pozastaviť až do zmiernenia príznakov alebo vám znížiť dávku. Ak sa príznaky zhoršia, váš lekár môže liečbu ukončiť.

- sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky nervových problémov (neuropatia), ako napr. necitlivosť, brnenie alebo pocit brnenia v dlaniach alebo chodidlách alebo svalová slabosť. Ak sa tieto príznaky vyskytnú, váš lekár môže pozastaviť liečbu až do zmiernenia príznakov alebo vám znížiť dávku. Ak sa príznaky zhoršia, váš lekár môže ukončiť liečbu.

- ak sa u vás počas liečby vyskytnú problémy s očami, ako napríklad suché oči. Pri podávaní lieku Padcev sa u vás môžu prejaviť problémy so suchým okom.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Padcev

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak užívate lieky na plesňové infekcie (napr. ketokonazol), povedzte to svojmu lekárovi, pretože tieto lieky môžu zvyšovať množstvo lieku Padcev v krvi. Ak tieto lieky bežne užívate, váš lekár ich môže zmeniť a predpísať vám počas liečby iný liek.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná, nemali by ste užívať tento liek. Liek Padcev môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ak ste žena vo fertilnom veku, ktorá začína užívať tento liek, počas liečby a minimálne 12 mesiacov po skončení liečby liekom Padcev by ste mali používať účinnú formu antikoncepcie.

Nie je známe, či tento liek prestupuje do materského mlieka a môže poškodiť vaše dieťa. Počas liečby a minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby liekom Padcev nedojčite.

Mužom liečeným týmto liekom sa pred začiatkom liečby odporúča zamrazenie a uchovanie vzoriek spermií. Mužom sa počas liečby týmto liekom a v období do 9 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku neodporúča počať dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa počas liečby necítite dobre, neveďte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako používať Padcev

Liek Padcev vám bude podávaný v nemocnici alebo na klinike pod dozorom lekára so skúsenosťami s podobnou liečbou.

Koľko lieku Padcev dostanete?

Odporúčaná dávka tohto lieku je 1,25 mg/kg v 1., 8. a 15. deň každých 28 dní.
Váš lekár rozhodne, koľko liečebných cyklov potrebujete.

Ako vám bude liek Padcev podávaný

Liek Padcev vám bude podávaný intravenóznou infúziou do žily v trvaní 30 minút. Pred použitím sa liek Padcev pridá do infúzneho vaku, ktorý bude obsahovať buď glukózu, chlorid sodný alebo laktátový Ringerov roztok.

Ak vynecháte dávku lieku Padcev

Je veľmi dôležité, aby ste dodržali všetky termíny na podanie lieku Padcev. Ak zmeškáte termín, požiadajte svojho lekára o poskytnutie termínu na ďalšiu dávku.

Ak prestanete používať liek Padcev

Neprerušujte liečbu liekom Padcev bez toho, aby ste to prediskutovali so svojím doktorom. Prerušenie liečby môže zastaviť účinok lieku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré možné vedľajšie účinky môžu byť závažné:

- **Kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a iné závažné vyrážky, ako napríklad symetrický intertriginózny a flexurálny exantém súvisiaci s liekom).** Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia ktorékoľvek z nasledujúcich prejavov závažnej kožnej reakcie: vyrážka alebo svrbenie, ktoré sa zhoršuje alebo vráti po liečbe, pľuzgiere alebo olupovanie kože, bolestivé vredy v ústach, nose, hrdle alebo v oblasti genitálií, horúčka alebo príznaky podobné chrípke, alebo opuchnuté lymfatické uzliny (frekvencia neznáma).

- **Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia).** Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky vysokej hladiny cukru v krvi vrátane nasledujúcich: časté močenie, zvýšený smäd, rozmazané videnie, zmätenosť, ospalosť, strata chuti do jedla, ovocná vôňa vášho dychu, nevoľnosť, vracanie alebo bolesť brucha (môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí).

- **Pľúcne problémy (pneumonitída/intersticiálna pľúcna choroba).** Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás prejavia nové alebo zhoršujúce sa príznaky vrátane problémov s dýchaním, dýchavičnosti alebo kašľa (môže postihnúť najviac 1 z 10 ľudí).

- **Nervové problémy (periférna neuropatia, ako napríklad motorická neuropatia, senzomotorická neuropatia, parestézia, hypestézia a svalová slabosť).** Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne necitlivosť, brnenie alebo pocit brnenia v dlaniach alebo chodidlách alebo svalová slabosť (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí).

- **Únik lieku Padcev zo žily do tkanív okolo miesta podania infúzie (extravazácia)**. Ak spozorujete sčervenanie, opuch, svrbenie alebo nepríjemný pocit v mieste podania infúzie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo vyhľadajte lekársku pomoc. Ak liek Padcev unikne z miesta vpichu alebo žily do susediacej kože a tkanív, môže to spôsobiť reakciu v mieste podania infúzie. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť hneď po podaní infúzie, niekedy sa však môžu vyskytnúť aj niekoľko dní po podaní infúzie (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí).

Iné možné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- nízka hladina červených krviniek (anémia),
- nevoľnosť, hnačka a vracanie,
- únava,
- znížená chuť do jedla,
- zmena schopnosti vnímať chuť v ústach,
- suché oko,
- vypadávanie vlasov,
- úbytok hmotnosti,
- suchá alebo svrbivá koža,
- vyrážka,
- ploché alebo červené vyvýšené hrbolčeky na koži,
- zvýšené pečeňové enzýmy (aspartátaminotransferáza [AST] alebo alanínaminotransferáza [ALT]).

Časté (môže postihnúť najviac 1 z 10 ľudí):

- neprirodzená chôdza (porucha chôdze),
- začervenanie oka,
- žihľavka na koži,
- začervenanie kože,
- zapálené, svrbiace, popraskané a stvrdnuté miesta na koži,
- začervenanie a brnenie v dlaniach alebo spodnej časti chodidiel,
- olupovanie kože,
- vred v ústach,
- vyrážka so sprievodnými príznakmi: svrbenie, začervenanie, červené hrbolčeky alebo červené fľaky na koži, pľuzgiere naplnené tekutinou, veľké pľuzgiere, kožné lézie.

Menej časté (môže postihnúť najviac 1 zo 100 ľudí):

- podráždenie kože,
- pocit pálenia kože,
- problémy ovplyvňujúce funkčnosť nervov, ktoré spôsobujú zvláštny pocit alebo problémy s pohybom,
- zmenšenie veľkosti svalov,
- krvavé pľuzgiere,
- alergická reakcie na koži,
- vyrážka so sprievodnými príznakmi: fľaky, ktoré vyzerajú ako terč, olupovanie kože, plochý tekutinou naplnený pľuzgier,
- olupovanie kože na celom tele,
- zápal na kožných záhyboch vrátane slabín,
- pľuzgier alebo lézie vyzerajúce ako pľuzgier na koži,
- zápal alebo svrbenie, ktoré sa objavuje iba na nohách a chodidlách.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Padcev

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a označení injekčnej liekovky po „EXP".
Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Padcev obsahuje
- Liečivo je enfortumab vedotín
- Jedna injekčná liekovka 20 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 20 mg enfortumab vedotínu
- Jedna injekčná liekovka 30 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 30 mg enfortumab vedotínu
- Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 10 mg enfortumab vedotínu

Ďalšie zložky sú histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy a polysorbát 20.

Ako vyzerá Padcev a obsah balenia

Padcev prášok na koncentrát na infúzny roztok je biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.
Liek Padcev sa dodáva v škatuľke, ktorá obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holandsko

Výrobca:
Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pokyny na prípravu a podanie

Rekonštitúcia v jednodávkovej injekčnej liekovke

1. Postupujte podľa pokynov na správnu manipuláciu a likvidáciu liekov proti rakovine.
2. Na rekonštitúciu a prípravu dávkovacích roztokov použitie vhodnú aseptickú techniku.
3. Vypočítajte odporúčanú dávku na základe hmotnosti pacienta s cieľom stanoviť požadovaný počet a silu (20 mg alebo 30 mg) injekčných liekoviek.
4. Rekonštituujte každú injekčnú liekovku podľa postupu uvedeného nižšie a ak je to možné, nasmerujte prúd sterilnej vody na injekcie na steny injekčnej liekovky a nie priamo na lyofilizovaný prášok:
   a. 20 mg injekčná liekovka: Pridajte 2,3 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa 10 mg/ml enfortumab vedotínu.
   b. 30 mg injekčná liekovka: Pridajte 3,3 ml sterilnej vody na injekcie, čím sa získa 10 mg/ml enfortumab vedotínu.
5. Pomaly krúživým pohybom premiešajte každú injekčnú liekovku, kým sa obsah úplne nerozpustí. Nechajte rekonštituovanú liekovku (liekovky) odstáť minimálne 1 minútu, kým nezmiznú všetky bubliny. Injekčnou liekovkou netraste.
6. Vizuálne skontrolujte, či sa v roztoku nenachádzajú čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných čiastočiek. Zlikvidujte všetky injekčné liekovky, v ktorých sú viditeľné čiastočky alebo v ktorých došlo k zmene sfarbenia.

Zriedenie v infúznom vaku

7. Odoberte vypočítané množstvo dávky rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (liekoviek) a preneste ho do infúzneho vaku.
8. Zrieďte enfortumab vedotín roztokom dextrózy 50 mg/ml (5 %), roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo laktátovým Ringerovým injekčným roztokom. Veľkosť infúzneho vaku musí umožniť vstreknutie dostatočného množstvo rozpúšťadla na dosiahnutie koncovej koncentrácie 0,3 mg/ml až 4 mg/ml enfortumab vedotínu.

Zriedený dávkovací roztok enfortumab vedotínu je kompatibilný s intravenóznymi infúznymi vakmi vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), etylvinylacetátu, polyolefínu, ako napr. polypropylén (PP), alebo s intravenóznymi fľašami vyrobenými z polyetylénu (PE), glykolom modifikovaného polyetyléntereftalátu a infúznymi súpravami vyrobenými z PVC so zmekčovadlom buď bis-(2-etylhexyl) ftalát (DEHP) alebo tris-(2-etylhexyl) trimelitát (TOTM), PE a s membránami filtra (veľkosť pórov 0,2 – 1,2 µm) vyrobenými z polyétersulfónu, polyvinylidén difluoridu alebo zmiešaných esterov celulózy.

9. Zriedený roztok zmiešajte jemným obrátením. Infúzny vak netraste.
10. Pred použitím vizuálne skontrolujte infúzny vak, či sa v ňom nenachádzajú čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý a bez viditeľných čiastočiek. Nepoužívajte infúzny vak, ak sa v ňom nachádzajú čiastočky alebo došlo k zmene sfarbenia.
11. Nepoužitý roztok, ktorý zostane v jednodávkovej injekčnej liekovke, zlikvidujte.

Podávanie

12. Podajte infúziu v trvaní 30 minút intravenóznou linkou. Nepodávajte vo forme intravenóznej injekcie alebo bolusu.

Pri použití pomôcky na prenos liekov v uzavretom systéme, vyrobenej z akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS), akrylu, aktívneho uhlia, etylén-propylén-diénového monoméru, metakrylátu ABS, polykarbonátu, polyizoprénu, polyoxymetylénu, PP, silikónu, nehrdzavejúcej ocele, termoplastického elastoméru neboli pre rekonštituovaný roztok pozorované žiadne inkompatibility.

13. Nepodávajte ďalšie lieky rovnakou infúznou linkou.
14. Pri podávaní sa odporúča používať in-line filtre alebo striekačkové filtre (veľkosť pórov: 0,2 – 1,2 µm, odporúčané materiály: polyétersulfón, polyvinylidén difluorid, zmiešané estery celulózy).

Likvidácia

Liek Padcev je určený len na jednorazové použitie.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.