

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg енфортумаб ведотин (enfortumab vedotin).

Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg енфортумаб ведотин (enfortumab vedotin).

След реконституиране всеки милилитър разтвор съдържа 10 mg енфортумаб ведотин.

Енфортумаб ведотин се състои от изцяло човешко IgG1 капа антитяло, конюгирано с разрушаващото микротубулите вещество монометил ауристатин Е (monomethyl auristatin E, ММАЕ) чрез разцепващ се от протеази малеимидокапроил валин-цитрулин линкер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Padcev като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, които преди това са получавали химиотерапия, съдържаща платина, и инхибитор на рецептора за програмирана клетъчна смърт 1 или инхибитор на лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Padcev трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови терапии. Осигурете добър венозен достъп преди започване на лечението (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза енфортумаб ведотин е 1,25 mg/kg (до максимум 125 mg за пациенти ≥ 100 kg), прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в дни 1, 8 и 15 от 28-дневен цикъл до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Таблица 1. Препоръчително намаляване на дозата при нежелани реакции

	Дозово ниво
Начална доза	1,25 mg/kg до 125 mg
Първо намаляване на дозата	1,0 mg/kg до 100 mg
Второ намаляване на дозата	0,75 mg/kg до 75 mg
Трето намаляване на дозата	0,5 mg/kg до 50 mg

Промени на дозата

Таблица 2. Прекъсване на приложението, намаляване на дозата и прекратяване на приложението при пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином

Нежелана реакция	Тежест*	Промяна на дозата*
Кожни реакции	Съмнения за синдром на Stevens Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) или булозни лезии	Незабавно преустановете приложението и насочете към специализирано лечение.
	Потвърден SJS или TEN; степен 4 или рецидив на степен 3	Прекратете окончателно лечението.
	Влошаване на степен 2 Степен 2 с повишена температура Степен 3	<ul style="list-style-type: none">• Преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1• Трябва да се обмисли насочване към специализирано лечение• Възобновете лечението със същата доза или обмислете намаляване на дозата с едно дозово ниво (вж. Таблица 1)
Хипергликемия	Глюкоза в кръвта $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none">• Преустановете лечението, докато повишеното ниво на глюкоза в кръвта не се подобри до $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl)• Възобновете лечението със същата доза

Пневмонит/ интерстициална белодробна болест (ИББ)	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1, след което възобновете лечението със същата доза или обмислете намаляване на дозата с едно дозово ниво (вж. Таблица 1).
	Степен ≥ 3	Прекратете окончателно лечението.
Периферна невропатия	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1 • При първа поява възобновете лечението със същата доза • При рецидив преустановете лечението, докато не бъде достигната степен ≤ 1, след което възобновете лечението при намаление с едно дозово ниво (вж. Таблица 1)
	Степен ≥ 3	Прекратете окончателно лечението.

*Токсичността е класифицирана по Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния институт по ракови заболявания, версия 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0)), където степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, а степен 4 е животозастрашаваща.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти на възраст ≥ 65 години не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен [креатининов клирънс (CrCL) $>60-90$ ml/min], умерена степен (CrCL $30-60$ ml/min) или тежка степен (CrCL $15-\leq 30$ ml/min) на бъбречно увреждане. Енфортумаб ведотин не е оценяван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (CrCl <15 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане [общ билирубин от 1 до $1,5 \times$ горна граница на нормата (ULN) и всяка стойност на AST или общ билирубин \leq ULN и AST $>$ ULN]. Енфортумаб ведотин е оценяван само при ограничен брой пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане и не е оценяван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на енфортумаб ведотин в педиатричната популация за показанието локално авансирал или метастатичен уротелен карцином.

Начин на приложение

Радсев е за интравенозно приложение. Препоръчителната доза трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Енфортумаб ведотин не трябва да се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Кожни реакции

Кожните реакции имат връзка с енфортумаб ведотин като резултат от свързването му с Nectin-4, експресиран в кожата. Повишена температура или грипоподобни симптоми могат да са първите признаци на тежка кожна реакция и ако това настъпи, пациентите трябва да бъдат наблюдавани.

Съобщава се за леки до умерени кожни реакции, предимно макулопапулозен обрив (вж. точка 4.8). Настъпили са също тежки кожни нежелани реакции, включително SJS и TEN, с летален изход при пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин, предимно по време на първия цикъл на лечение. В клиничните проучвания медианата на времето до началото на тежки кожни реакции е 0,6 месеца (диапазон: 0,1 до 6,4).

Пациентите трябва да се наблюдават от първия цикъл и през целия период на лечение за кожни реакции. Може да се обмисли подходящо лечение, като например локални кортикостероиди и антихистамини, за леки до умерени кожни реакции. При съмнения за SJS или TEN, или в случай на поява на булозни лезии, незабавно преустановете лечението и насочете към специализирано лечение; хистологичното потвърждение, включително обмисляне на многократни биопсии, е от решаващо значение за ранното разпознаване, тъй като диагнозата и лечението могат да подобрят прогнозата. Прекратете окончателно Радсев при потвърдени случаи на SJS или TEN, степен 4 или рецидивиращи тежки кожни реакции. При влошаване на степен 2, степен 2 с повишена температура или степен 3 кожни реакции, лечението трябва да се преустанови до отзвучаване до степен ≤ 1 и трябва да се обмисли насочване към

специализирано лечение. Лечението трябва да се възобнови при същото дозово ниво или да се обмисли намаляване на дозата с едно дозово ниво (вж. точка 4.2).

Пневмонит/ИББ

Тежък, животозастрашаващ или летален пневмонит/ИББ е наблюдаван при пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин (вж. точка 4.8).

Наблюдавайте пациентите за признаци и симптоми, показателни за пневмонит/ИББ, като хипоксия, кашлица, диспнея или интерстициални инфилтрати при рентгенографски изследвания. При случаи от степен ≥ 2 , трябва да се приложат кортикостероиди (напр., начална доза от 1-2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата). Преустановете лечението с Padcev при пневмонит/ИББ степен 2 и обмислете намаляване на дозата. Прекратете окончателно Padcev при пневмонит/ИББ степен ≥ 3 (вж. точка 4.2).

Хипергликемия

Хипергликемия и диабетна кетоацидоза (ДКА), включително летални събития, са настъпили при пациенти със или без вече съществуващ захарен диабет, лекувани с енфортумаб ведотин (вж. точка 4.8).

Хипергликемия е настъпила по-често при пациенти с вече съществуваща хипергликемия или висок индекс на телесната маса (≥ 30 kg/m²). Пациенти с HbA1c $\geq 8\%$ на изходно ниво са изключени от клиничните изпитвания. Нивата на глюкоза в кръвта трябва да се наблюдават преди прилагане и периодично по време на курса на лечение, както е клинично показано, при пациенти със или в риск от захарен диабет или хипергликемия. Ако нивото на глюкоза в кръвта е повишено $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl), Padcev трябва да се преустанови, докато нивото на глюкоза в кръвта не стане $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl), и да се приложи подходящо лечение (вж. точка 4.2).

Периферна невропатия

При енфортумаб ведотин има случаи на поява на периферна невропатия, предимно периферна сензорна невропатия, включително реакции степен ≥ 3 (вж. точка 4.8). Пациенти с вече съществуваща периферна невропатия степен ≥ 2 са изключени от клиничните изпитвания. Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на новопоявила се или влошаваща се периферна невропатия, тъй като може да изискват отлагане, намаляване на дозата или прекратяване на енфортумаб ведотин (вж. Таблица 1). Padcev трябва да се прекрати окончателно при периферна невропатия степен ≥ 3 (вж. точка 4.2).

Нарушения на очите

Има случаи на поява на нарушения на очите, предимно сухота в очите, при пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за нарушения на очите. Обмислете профилактика на сухотата в очите с изкуствени сълзи и насочване за офталмологична оценка, ако очните симптоми не отшумят или се влошат.

Екстравазация на мястото на инфузия

Наблюдават се увреждания на кожата и меките тъкани след приложение на енфортумаб ведотин при настъпване на екстравазация (вж. точка 4.8). Осигурете добър венозен достъп преди започване на Padcev и наблюдавайте за възможна екстравазация на мястото на инфузия

по време на приложението. Ако настъпи екстравазация, спрете инфузията и наблюдавайте за нежелани реакции.

Ембриофетална токсичност и контрацепция

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса (вж. точки 4.6 и 5.3). Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани да си направят тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението с енфортумаб ведотин, да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 12 месеца след неговото спиране. Подложените на лечение с енфортумаб ведотин мъже се съветват да не създават дете по време на лечението и до 9 месеца след последната доза Padcev.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с енфортумаб ведотин. При съпътстващо приложение на енфортумаб ведотин с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A4 (субстрати), няма клинично значим риск за индуциране на фармакокинетични взаимодействия (вж. точка 5.2).

Ефекти на други лекарствени продукти върху енфортумаб ведотин

Инхибитори, субстрати или индуктори на CYP3A4

Въз основа на физиологично базирано фармакокинетично (ФБФК) моделиране се прогнозира, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин с кетоконазол (комбиниран P-gp и силен CYP3A инхибитор) ще увеличи експозицията на неконюгирания ММАЕ (C_{max} и AUC) в незначителна степен, без промяна в експозицията на ADC. Препоръчва се повишено внимание в случай на съпътстващо лечение с инхибитори на CYP3A4. Пациентите, които получават съпътстващо лечение със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност.

Не се прогнозира неконюгираният ММАЕ да промени AUC на съпътстващи лекарства, които са субстрати на CYP3A4 (напр. мидазолам).

Силните индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) могат в умерена степен да намалят експозицията на неконюгирания ММАЕ (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Препоръчва се извършване на тест за бременност при жени с репродуктивен потенциал в рамките на 7 дни преди започване на лечението. Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 12 месеца след неговото спиране. Подложените на лечение с енфортумаб ведотин мъже се съветват да не създават дете по време на лечението и до 9 месеца след последната доза Padcev.

Бременност

Въз основа на находки при проучвания при животни Padcev може да причини вреда на фетуса, когато се прилага при бременни жени. Проучвания за ембриофеталното развитие при женски плъхове показват, че интравенозното приложение на енфортумаб ведотин води до намален брой жизнеспособни фетуси, намален размер на потомството и увеличен брой ранни резорбции (вж. точка 5.3). Padcev не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали енфортумаб ведотин се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Padcev и в продължение на поне 6 месеца след последната доза.

Фертилитет

Многократно прилагане на енфортумаб ведотин при плъхове предизвиква тестикуларна токсичност и може да промени мъжкия фертилитет. Известно е, че ММАЕ има анеугенни свойства (вж. точка 5.3). Ето защо се препоръчва на мъже, които се лекуват с този лекарствен продукт, да дадат сперма за замразяване и съхранение преди лечението. Няма данни за ефекта на Padcev върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Padcev не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции с енфортумаб ведотин са алопеция (48,8%), умора (46,8%), понижен апетит (44,9%), периферна сензорна невропатия (38,7%), диария (37,6%), гадене (36%), пруритус (33,4%), дисгеузия (29,9%), анемия (26,5%), понижено тегло (23,4%), макулопапулозен обрив (22,9%), суха кожа (21,6%), повръщане (18,4%), повишено ниво на аспартат аминотрансфераза (15,3%), хипергликемия, (13,1%), сухота в очите (12,8%), повишено ниво на аланин аминотрансфераза (12,1%) и обрив (10,4%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са диария (2%) и хипергликемия (2%). Девет процента от пациентите са прекратили окончателно енфортумаб ведотин поради нежелани реакции; най-честата нежелана реакция ($\geq 2\%$), водеща до прекратяване на приложението е периферна сензорна невропатия (4%). Нежелани реакции, които водят до прекъсване на приложението се появяват при 44% от пациентите; най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), водещи до прекъсване на приложението са периферна сензорна невропатия (15%), умора (7%), макулопапулозен обрив (4%), повишена стойност на аспартат аминотрансфераза (4%), повишена стойност на аланин аминотрансфераза (4%), анемия (3%), диария (3%) и хипергликемия (3%). При тридесет процента от пациентите се налага намаляване на дозата поради нежелана реакция; най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), които водят до намаляване на дозата са периферна сензорна невропатия (10%), умора (5%), макулопапулозен обрив (4%) и понижен апетит (2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на енфортумаб ведотин като монотерапия е оценена при 680 пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, получаващи 1,25 mg/kg в дни 1, 8 и 15 от 28-дневен цикъл в клинични проучвания (вж. Таблица 3). Пациентите са с експозиция на енфортумаб ведотин със средна продължителност от 4,7 месеца (в диапазон 0,3 до 34,8 месеца).

В тази точка са изброени нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, подредени по категория по честота. Категориите по честота са дефинирани, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са подредени по намаляваща сериозност.

Таблица 3. Нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия
С неизвестна честота ¹	Неутропения, фебрилна неутропения, намален брой неутрофили
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хипергликемия, понижен апетит
Нарушения на нервната система	
Много чести	Периферна сензорна невропатия, дисгеузия
Чести	Периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, парестезия, хипоестезия, нарушение на походката, мускулна слабост
Нечести	Демиелинизираща полиневропатия, полиневропатия, невротоксичност, моторна дисфункция, дизестезия, мускулна атрофия, невралгия, парализа на перонеалния нерв, загуба на сетивност, усещане за парене по кожата, усещане за парене
Нарушения на очите	
Много чести	Сухота в очите
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Пневмонит
Нечести	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария, повръщане, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Алоpecia, пруритус, обрив, макулопапулозен обрив, суха кожа
Чести	Лекарствен обрив, ексфолиация на кожата, конюнктивит, булозен дерматит, мехури, стоматит, синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, екзема, еритема, еритематозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, везикулозен обрив
Нечести	Генерализиран ексфолиативен дерматит, мултиформена еритема, ексфолиативен обрив, пемфигоид, макуловезикулозен обрив, дерматит, алергичен дерматит, контактен дерматит, интертриго, дразнене на кожата, застоен дерматит, хеморагични мехури
С неизвестна честота ¹	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, епидермална некроза, симетрична интертригиозна и флексурална екзантема, свързана с лекарството
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора
Чести	Екстравазация на мястото на инфузия
Изследвания	
Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, понижено тегло

¹Въз основа на глобалния постмаркетингов опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Имуногенност

Общо 590 пациенти са изследвани за имуногенност към енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg; при 15 пациенти е потвърдено, че са положителни на изходно ниво за антилекарствени антитела (АТА), а от пациентите, които са отрицателни на изходно ниво (N=575), 16 (2,8%) са положителни след изходното ниво (13 преходно и 3 постоянно). Поради ограничения брой пациенти с антитела срещу Padcev не могат да се направят заключения за потенциалния ефект на имуногенността върху ефикасността, безопасността или фармакокинетиката.

Кожни реакции

В клиничните проучвания кожни реакции се наблюдават при 55% (375) от всичките 680 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. Тежки (степен 3 или 4) кожни реакции се наблюдават при 13% (85) от пациентите и по-голямата част от тези реакции включват макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, обрив или лекарствен обрив. Медианата на времето до началото на тежки кожни реакции е 0,62 месеца (диапазон: от 0,1 до 6,4 месеца). Сериозни кожни реакции се наблюдават при 3,8% (26) от пациентите.

В клиничното проучване EV-201 (N=214) при 75% от пациентите, при които настъпват кожни реакции, има пълно възстановяване, а при 14% – частично подобрение (вж. точка 4.4).

Пневмонит/ИББ

В клинични проучвания, пневмонит е възникнал при 15 (2,2%) а ИББ се наблюдава при 2 (0,3%) от 680 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. По-малко от 1% от пациентите са имали тежък (степен 3-4) пневмонит или ИББ. Пневмонит или ИББ са довели до преустановяване на енфортумаб ведотин съответно при 0,1% и 0,3% от пациентите. Няма смъртни случаи от ИББ или пневмонит. Медианата на времето до поява на която и да е степен пневмонит или ИББ е 3,6 месеца (диапазон от 0,8 до 6,0 месеца) а медианата на продължителност е 1,4 месеца (диапазон от 0,2 до 27,5 месеца). От 17 пациенти, които са развили пневмонит или ИББ, при 6 (35,3%) симптомите са отзвучали.

Хипергликемия

В клиничните проучвания хипергликемия (ниво на глюкоза в кръвта >13,9 mmol/l) се наблюдава при 14% (98) от всичките 680 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. Сериозни случаи на хипергликемия възникват при 2,2% от пациентите, 7% от пациентите развиват тежка (степен 3 – 4) хипергликемия и при 0,3% от пациентите настъпват летални събития, едно събитие, дължащо се на хипергликемия и едно на диабетна кетоацидоза. Честотата на поява на хипергликемия степен 3-4 се увеличава консистентно при пациенти с по-висок индекс на телесната маса и при пациенти с по-висок хемоглобин А1С (HbA1c) на изходно ниво. Медианата на времето до началото на хипергликемия е 0,6 месеца (диапазон: от 0,1 до 20,3).

В клиничното проучване EV-201 (N=214), към момента на последната им оценка, при 61% от пациентите има пълно възстановяване, а при 19% от пациентите има частично подобрене (вж. точка 4.4).

Периферна невропатия

В клиничните проучвания периферна невропатия се наблюдава при 52% (352) от всичките 680 пациенти, лекувани с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. При четири процента от пациентите настъпва тежка (степен 3-4) периферна невропатия, включително сензорни и моторни събития. Медианата на времето до началото на степен ≥ 2 е 4,6 месеца (диапазон: от 0,1 до 15,8).

В клиничното проучване EV-201 (N=214), към момента на последната им оценка, при 19% от пациентите има пълно възстановяване, а при 39% от пациентите има частично подобрене (вж. точка 4.4).

Нарушения на очите

В клиничните проучвания при 30% от пациентите настъпват симптоми на сухота в очите по време на лечението с енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg. Лечението при 1,3% от пациентите е преустановено, а при 0,1% от пациентите е прекратено окончателно поради сухота в очите. Тежка (степен 3) сухота в очите е наблюдавана само при 3 пациенти (0,4%). Медианата на времето до началото на сухота в очите е 1,7 месеца (диапазон: от 0 до 19,1 месеца) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на енфортумаб ведотин. В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно за нежелани реакции и да се прилага подходящо поддържащо лечение, като се вземе предвид полуживотът от 3,6 дни (ADC) и 2,6 дни (MMAE).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, моноклонални антители, АТС код: L01FX13

Механизъм на действие

Енфортумаб ведотин е конюгат антитяло-лекарство (ADC), насочен към Nectin-4 – адхезионен протеин, който се намира по повърхността на уротелните ракови клетки. Състои се от изцяло човешко IgG1 капа антитяло, конюгирано с разрушаващото микротубулите вещество MMAE чрез разцепващ се от протеази малеимидакапроил валин-цитрулин линкер. Неклинични данни

предполагат, че противораковото действие на енфортумаб ведотин се дължи на свързването на ADC с експресиращи Nectin-4 клетки, последвано от интернализация на ADC-Nectin-4 комплекса и освобождаване на ММАЕ чрез протеолитично разцепване. Освобождаването на ММАЕ разрушава микротубулната мрежа в клетката, индуцирайки впоследствие арест на клетъчния цикъл и апоптотична клетъчна смърт. ММАЕ, освободен от таргетните клетки на енфортумаб ведотин, може да премине в близките нискоекспресиращи Nectin-4 клетки, което води до цитотоксична клетъчна смърт.

Сърдечна електрофизиология

При препоръчителната доза от 1,25 mg/kg енфортумаб ведотин не удължава средния QTc интервал до клинично значима степен на база на ЕКГ данните от проучване при пациенти с авансирал уротелен карцином.

Клинична ефикасност и безопасност

Метастатичен уротелен карцином

EV-301

Ефикасността на Радсев е оценена в EV-301 – открито, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3, в което са включени 608 пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, които преди това са били на химиотерапия, съдържаща платина, и инхибитор на рецептора за програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1) или инхибитор на лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-L1). Първичната крайна точка на проучването е обща преживяемост (OS), а вторичните крайни точки включват преживяемост без прогресия (PFS) и честота на обективен отговор (ORR) [PFS и ORR са изчислени чрез оценка от изследовател, използвайки RECIST v1.1]. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на енфортумаб ведотин 1,25 mg/kg в дни 1, 8 и 15 от 28-дневен цикъл или една от следните химиотерапии по преценка на изследователя: доцетаксел 75 mg/m² (38%), паклитаксел 175 mg/m² (36%) или винфлунин 320 mg/m² (25%) в ден 1 от 21-дневен цикъл.

Пациентите са изключени от проучването, ако имат активни метастази в ЦНС, продължаваща сензорна или моторна невропатия \geq степен 2, известна анамнеза за инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) (HIV 1 или 2), активен хепатит В или С, или неконтролиран диабет, дефиниран като HbA1c \geq 8% или HbA1c \geq 7% със свързани симптоми на диабет.

Медианата на възрастта е 68 години (диапазон: от 30 до 88 години), 77% са мъже и повечето пациенти са от бялата (52%) или от монголоидната раса (33%). Всички пациенти имат функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група 0 (40%) или 1 (60%) на изходно ниво. Деветдесет и пет процента (95%) от пациентите имат метастатична болест и 5% имат локално авансирало заболяване. Осемдесет процента от пациентите имат висцерални метастази, включително 31% са с чернодробни метастази. Седемдесет и шест процента от пациентите имат хистология на уротелен карцином/преходноклетъчен карцином (ТСС), 14% имат смесен уротелен карцином и приблизително 10% имат други хистологични варианти. Общо 76 (13%) от пациентите са получавали \geq 3 линии предишна системна терапия. Петдесет и два процента (314) от пациентите са получавали преди инхибитор на PD-1, 47% (284) са получавали преди инхибитор на PD-L1 и допълнителен 1% (9) от пациентите са получавали инхибитори както на PD-1, така и на PD-L1. Само 18% (111) от пациентите са

имали отговор на предишна терапия с инхибитор на PD-1 или PD-L1. Шестдесет и три процента (383) от пациентите са получавали преди базирани на цисплатин терапии, 26% (159) са получавали преди базирани на карбоплатин терапии и допълнителни 11% (65) са получавали базирани както на цисплатин, така и на карбоплатин терапии.

В таблица 4 са обобщени резултатите за ефикасност от проучването EV-301 след медиана на проследяване 11,1 месеца (95% CI: 10,6 до 11,6).

Таблица 4. Резултати за ефикасност от EV-301

Крайна точка	Padcev N=301	Химиотерапия N=307
Обща преживяемост		
Брой (%) пациенти със събития	134 (44,5)	167 (54,4)
Медиана в месеци (95% CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Коефициент на риск (95% CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
1-странна р-стойност	0,00142*	
Преживяемост без прогресия[†]		
Брой (%) пациенти със събития	201 (66,8)	231 (75,2)
Медиана в месеци (95% CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Коефициент на риск (95% CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1-странна р-стойност	<0,00001 [‡]	
Честота на обективния отговор (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95% CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-странна р-стойност	<0,001 [§]	
Процент пациенти с пълен отговор (%)	4,9	2,7
Процент пациенти с частичен отговор (%)	35,8	15,2
Продължителност на отговора за респондерите		
Медиана в месеци (95% CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

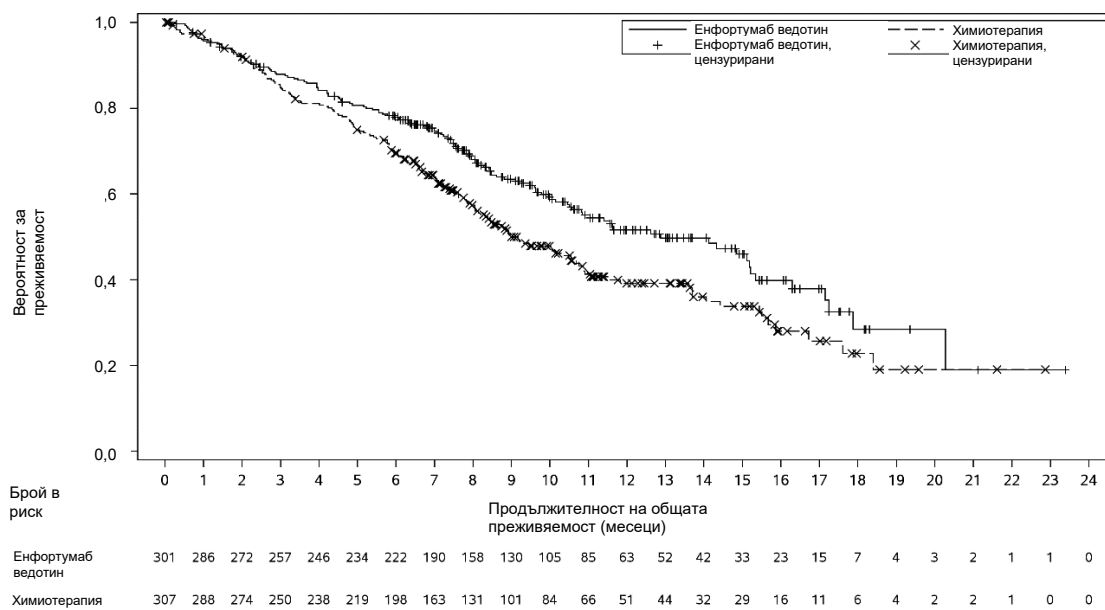
*Предварително определена граница на ефикасност = 0,00679; 1-странно (коригирана за наблюдаваните 301 смъртни случаи)

[†]Според оценката на изследователя с помощта на RECIST v1.1

[‡]Предварително определена граница на ефикасност = 0,02189; 1-странно (коригирана за наблюдаваните 432 PFS1 събития)

[§]Предварително определена граница на ефикасност = 0,025; 1-странно (коригирана за 100% информационна фракция)

Фигура 1. Графика на Каплан Мейер за обща преживяемост



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с енфортумаб ведотин във всички подгрупи на педиатричната популация при уротелен карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Изчисленият среден обем на разпределение в стационарно състояние на ADC е 12,8 l след 1,25 mg/kg енфортумаб ведотин. *In vitro* свързването на MMAE с протеините в човешката плазма варира от 68% до 82%. MMAE няма вероятност да измести или да бъде изместен от лекарствени продукти с висока степен на свързване с протеините. *In vitro* проучванията показват, че MMAE е субстрат на P-гликопротеина.

Биотрансформация

Малка част от MMAE, освободен от енфортумаб ведотин, се метаболизира. *In vitro* данните показват, че метаболизмът на MMAE настъпва преди всичко чрез окисляване чрез CYP3A4.

Елиминиране

Средният клирънс на ADC и неконюгирания MMAE при пациентите е съответно 0,11 l/h и 2,11 l/h. Елиминирането на ADC показва мултиекспоненциално намаляване с полуживот 3,6 дни. Елиминирането на MMAE изглежда е ограничено от скоростта му на освобождаване от енфортумаб ведотин. Елиминирането на MMAE показва мултиекспоненциално намаляване с полуживот 2,6 дни.

Екскреция

Екскрецията на ММАЕ се извършва предимно чрез фецеса и в по-малка степен чрез урината. След единична доза от друг ADC, който съдържа ММАЕ, приблизително 24% от общия приложен ММАЕ се възстановява във фецеса и урината като непроменен ММАЕ за 1-седмичен период. По-голямата част от възстановения ММАЕ се екскретира чрез фецеса (72%). Подобен профил на екскреция се очаква за ММАЕ след приложение на енфортумаб ведотин.

Специални популации

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че възрастта [диапазон: от 24 до 90 години; 60% (450/748) >65 години, 19% (143/748) >75 години] няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на енфортумаб ведотин.

Раса и пол

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ расата [69% (519/748) бяла, 21% (158/748) монголоидна, 1% (10/748) негроидна и 8% (61/748) друга или неизвестна] и полът [73% (544/748) мъже] нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на енфортумаб ведотин.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ADC и неконюгирания ММАЕ е оценена след приложението на 1,25 mg/kg енфортумаб ведотин при пациенти с лека степен (CrCL >60–90 ml/min; n=272), умерена степен (CrCL 30–60 ml/min; n=315) и тежка степен (CrCL 15–<30 ml/min; n=25) на бъбречно увреждане. Не се наблюдават значими разлики в експозицията (AUC) на ADC или неконюгирания ММАЕ при пациенти с лека степен, умерена степен или тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Енфортумаб ведотин не е оценяван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (CrCl <15 ml/min).

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ с използване на данни от клинични проучвания при пациенти с метастатичен уротелен карцином, няма значителни разлики в експозицията на ADC и се наблюдава 37% увеличение при AUC на неконюгирания ММАЕ при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин от 1 до 1,5 × ULN и всяка стойност на AST или общ билирубин ≤ ULN и AST > ULN, n=65) в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция. Енфортумаб ведотин е проучен само при ограничен брой пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (n=3) и не е оценен при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Ефектът на умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1,5 x ULN и всяка стойност на AST) или чернодробна трансплантация върху фармакокинетиката на ADC или неконюгирания ММАЕ е неизвестен.

Прогнози от физиологично базирано фармакокинетично моделиране

Прогнозира се, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин с кетоконазол (комбиниран P-гр и силен CYP3A инхибитор) ще увеличи C_{max} и AUC на неконюгирания ММАЕ в минимална степен, без промяна в експозицията на АСД.

Прогнозира се, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин с рифампин (комбиниран P-гр и силен CYP3A индуктор) ще увеличи в умерена степен C_{max} и AUC на неконюгирания ММАЕ, без промяна в експозицията на АСД. Пълният ефект на рифампин върху C_{max} на ММАЕ може да е подценен при ФБФК модела.

Прогнозира се, че съпътстващата употреба на енфортумаб ведотин няма да окаже влияние върху мидазолам (чувствителен CYP3A субстрат). *In vitro* проучвания, с използване на човешки чернодробни микросоми, показват, че ММАЕ инхибира CYP3A4/5, но не и другите изоформи на CYP450. ММАЕ не индуцира основните CYP450 изоензими в човешките хепатоцити.

In vitro проучвания

In vitro проучванията показват, че ММАЕ е субстрат и не е инхибитор на ефлуксияния транспортер Р-гликопротеин (P-гр). *In vitro* проучванията определят, че ММАЕ не е субстрат на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), свързания с множествена лекарствена резистентност протеин 2 (MRP2), транспортиращите органични аниони полипептиди 1В1 или 1В3 (OATP1В1 или OATP1В3), транспортера на органични катиони 2 (OCT2) или транспортера на органични аниони 1 или 3 (OAT1 или OAT3). ММАЕ не е инхибитор на експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), P-гр, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1В1 или OATP1В3 в клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за генотоксичност показват, че ММАЕ няма забележим генотоксичен потенциал при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) или при анализ за лимфомни мутации при мишки L5178Y ТК+/- . ММАЕ индуцира хромозомни аберации в микронуклеарен тест при плъхове, което е в съответствие с фармакологичното действие на разрушаващите микротубулите вещества.

Наблюдават се кожни лезии в проучвания с многократно прилагане при плъхове (4 и 13 седмици) и при маймуни (4 седмици). Промените на кожата са напълно обратими до края на 6-седмичен период на възстановяване.

Хипергликемията, съобщавана в клиничните проучвания, липсва в проучванията за токсичност при плъхове и маймуни и няма хистопатологични находки в панкреаса и при двата вида.

Наблюдава се фетална токсичност (намален размер на потомството или пълна загуба на потомството) и намаляването на размера на потомството се изразява в увеличаване на броя на ранните резорбции. Средното телесно тегло на фетуса при преживелите фетуси при дозово ниво 2 mg/kg е намалено в сравнение с контролната група.

Свързаните с енфортумаб ведотин скелетни вариации на фетусите се считат за забавяне в развитието. Доза от 2 mg/kg (приблизително подобна на експозицията при препоръчителната доза за хора) е довела до токсичност за майката, ембриофетален леталитет и структурни

малформации, включващи гастрохиза, малротиран заден крайник, липса на предна лапа, неправилно разположени вътрешни органи и фузия на шийната дъга. Освен това са наблюдавани скелетни аномалии (асиметрични, сраснали, непълно осифицирани и деформирани примордиални стернални сегменти, деформирана шийна дъга и едностранна осификация на торакалните осификационни центрове) и намалено тегло на фетуса.

Наблюдаваната тестикуларна токсичност, само при плъхове, е отчасти обратима до края на 24-седмичен период на възстановяване.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Трехалоза дихидрат
Полисорбат 20

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Реконституиран разтвор във флакона

От микробиологична гледна точка след реконституиране разтворът от флакона(ите) трябва да се добави в инфузионния сак веднага. Ако не се използват веднага, периодът и условията на съхранение преди употреба на реконституираните флакони са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа в хладилник при 2 °C до 8 °C. Да не се замразява.

Разреден в инфузионния сак разтвор за прилагане

От микробиологична гледна точка след разреждането в инфузионния сак разределеният разтвор в сака трябва да се приложи на пациента веднага. Ако не се използва веднага, периодът и условията на съхранение преди употреба на разределения разтвор за прилагане са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 16 часа в хладилник при 2 °C до 8 °C, включително времето за инфузията. Да не се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

10 ml флакон от стъкло тип I със сива гумена запушалка от бромобутил, 20 mm алуминиева обкатка със зелен пръстен и зелено капаче. Всяка кутия съдържа 1 флакон.

Флакон Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

10 ml флакон от стъкло тип I със сива гумена запушалка от бромобутил, 20 mm алуминиева обкатка със сребрист пръстен и жълто капаче. Всяка кутия съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне и приложение

Реконституиране в едnodозов флакон

1. Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.
2. Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтвори за прилагане.
3. Изчислете препоръчителната доза въз основа на теглото на пациента, за да определите броя на необходимите флакони със съответното количество на активното вещество (20 mg или 30 mg).
4. Реконституирайте всеки флакон по следния начин и по възможност насочете потока на стерилната вода за инжекции по стените на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах:
 - а. Флакон 20 mg: добавете 2,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
 - б. Флакон 30 mg: добавете 3,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
5. Бавно въртете всеки флакон, докато съдържанието се разтвори напълно. Оставете реконституирания(те) флакон(и) в покой за поне 1 минута, докато мехурчетата изчезнат. Не разклащайте флакона.
6. Проверете визуално разтвора за видими частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и без видими частици. Изхвърлете флаконите с видими частици или промяна на цвета.

Разтваряне в инфузионен сак

7. Изтеглете изчисленото количество на дозата реконституиран разтвор от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
8. Разрежете енфортумаб ведотин с глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или Рингер лактат инжекционен разтвор. Размерът на инфузионния сак трябва да позволява да се побере достатъчно разтворител, за да се постигне крайна концентрация от 0,3 mg/ml до 4 mg/ml енфортумаб ведотин.

Разреденият разтвор за прилагане енфортамаб ведотин е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC), етилвинилацетат, полиолефин, като напр. полипропилен (PP), или инфузионни банки от полиетилен (PE), полиетилен терефталат, модифициран с гликол, и инфузионни системи от PVC с пластификатор (бис(2-етилхексил) фталат (DEHP) или трис(2-етилхексил) тримелитат (TOTM)), PE и с филтърни мембрани (размер на порите: 0,2-1,2 µm) от полиетерсулфон, поливинилиден дифлуорид или смесени целулозни естери.

9. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака.
10. Преди употреба проверете визуално инфузионния сак за видими частици или промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и без видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако се наблюдават видими частици или промяна на цвета.
11. Изхвърлете неизползваното количество, останало в едnodозовите флакони.

Приложение

12. Прилагайте инфузията в продължение на 30 минути през интравенозна система. Не прилагайте като интравенозна струйна или болус инжекция.

Не са наблюдавани несъвместимости на реконституирания разтвор със затворена система за трансфер на лекарства, съставена от акрилонитрил бутадиен стирен (ABS), акрил, активен въглен, етилен пропилен диен мономер, метакрилат ABS, поликарбонат, полиизопрен, полиоксиметилен, PP, силикон, неръждаема стомана, термопластичен еластомер.

13. Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
14. Препоръчва се по време на приложението да се използва вграден филтър или филтър за спринцовка (размер на порите: 0,2-1,2 µm, препоръчителни материали: полиетерсулфон, поливинилидин дифлуорид, смесени целулозни естери).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

– Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

– План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

– **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Padcev във всяка държава членка ПРУ и националният компетентен орган трябва да постигнат съгласие относно съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава Padcev, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Padcev, ще получат следните обучителни материали:

Информационен пакет за пациента:

- Листовка за пациента
- Карта на пациента:
 - Карта на пациента:
 - Информация за пациентите относно това, че лечението с Padcev може да причини кожни реакции, включително тежки кожни реакции, като SJS, TEN или други тежки обриви.
 - Описание на симптомите на кожните реакции и необходимостта незабавно да се потърси медицинска помощ, тъй като това може да са признаци на тежка кожна реакция.
 - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително при спешни състояния, че пациентът използва Padcev.
 - Данни за контакт на лекуващия лекар, предписал Padcev.
 - Необходимостта да се носи непрекъснато и да се показва на всеки медицински специалист

ПРУ ще предостави също карта на пациента във всяка опаковка на лекарствения продукт, чийто текст е включен в Приложение III.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РАDCEV 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 20 mg енфортумаб ведотин.
След реконституиране всеки ml съдържа 10 mg енфортумаб ведотин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат и полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Не разклащайте.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1615/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

PADCEV 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след реконституиране и разреждане.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РАDCEV 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 30 mg енфортумаб ведотин.
След реконституиране всеки ml съдържа 10 mg енфортумаб ведотин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат и полисорбат 20.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Не разклащайте.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1615/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

PADCEV 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след реконституиране и разреждане.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/ml

6. ДРУГО

СЪРЖАНИЕ НА КАРТАТА НА ПАЦИЕНТА

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

РADCEV

(енфортумаб ведотин)

- Носете тази карта със себе си **по всяко време**, особено когато пътувате или посещавате друг лекар.
- Моля, уверете се, че показвате тази карта на всеки лекар, фармацевт или медицинска сестра за всяко медицинско лечение или при всяко посещение в болницата или клиниката.
- Моля, свържете се **незабавно** с Вашия лекар, ако развиете някакви нежелани реакции, по-специално тези, посочени в тази карта.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ

Радсев може да причини сериозни нежелани реакции, включително тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и други тежки обриви, например симетрична свързана с лекарството интертригинозна и флексурална екзантема).

Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някой от следните симптоми:

- обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение,
- образуване на мехури или белене на кожата,
- болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите,
- треска или грипopodobни симптоми
- или подути лимфни възли.

Това може да са признаци на тежка кожна реакция, която може да настъпи, докато получавате това лекарство, особено по време на първите няколко седмици от лечението. Ако настъпи такава реакция, Вашият лекар ще Ви наблюдава и може да Ви даде лекарство за лечение на кожното заболяване. Тя или той може да преустанови временно или да спре лечението, ако кожната реакция се влоши. Ако имате допълнителни въпроси относно лечението си, моля, свържете се с Вашия лекар.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

- Този пациент се лекува с Радсев (енфортумаб ведотин), което може да причини тежки кожни реакции, включително SJS и TEN (предимно по време на първия цикъл на лечение).
- Симптомите включват обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение, образуване на мехури или белене на кожата, болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите, треска или грипopodobни симптоми или подути лимфни възли.
- Треска или грипopodobни симптоми може да са първите признаци на кожна реакция. Пациентите трябва да се проследяват за кожни реакции като се започва от първия цикъл и се продължава през цялото време на лечението. При леки до умерени кожни реакции могат да се обмислят локални кортикостероиди/антихистамини.
- При съмнения за SJS или TEN, или в случай на поява на булозни лезии, **незабавно** преустановете лечението и насочете към специализирано лечение; хистологичното потвърждение е от решаващо значение за ранното разпознаване, тъй като диагнозата и лечението могат да подобрят прогнозата.
- Ако се проявят SJS или TEN, кожни реакции от степен 4 или рецидив на степен 3, прекратете окончателно лечението.

- При кожни реакции от степен 2 с повишена температура, влошаване на степен 2 или степен 3, преустановете лечението до отзвучаване до степен ≤ 1 и възобновете лечението със същата доза или обмислете намаляване на дозата с едно дозово ниво; обмислете насочване към специализирано лечение

Моля, свържете се с хематолога/онколога на пациента за повече информация и се консултирайте с продуктовата информация на енфортумаб ведотин, достъпна на <https://www.ema.europa.eu/>.

Моето име: _____

Моят телефонен номер за контакт: _____

Данни за контакт при спешни случаи: _____

Номер за контакт при спешни случаи: _____

Име на хематолог/онколог/онкологична медицинска сестра: _____

Номер за контакт: _____

Номер за контакт в извънработно време: _____

Име на моята болница: _____

Номер за контакт с моята болница: _____

Дата на започване на PADCEV: _____

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Padcev 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Padcev 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
енфортумаб ведотин (enfortumab vedotin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Padcev и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Padcev
3. Как се използва Padcev
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Padcev
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Padcev и за какво се използва

Padcev съдържа активното вещество енфортумаб ведотин, което се състои от моноклонално антитяло, свързано с вещество, предназначено да убива ракови клетки. Моноклоналното антитяло разпознава определени ракови клетки и доставя веществото до раковите клетки.

Това лекарство се използва при възрастни за лечение на вид рак, наречен рак на пикочния мехур (уротелен карцином). Хората получават Padcev, когато ракът им се е разпространил или не може да бъде отстранен с операция.

Padcev се прилага при хора, които са получавали имунотерапия, както и химиотерапия на основата на платина.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Padcev

Не трябва да Ви бъде прилаган Padcev

- ако сте алергични към енфортумаб ведотин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар незабавно, ако:

- имате някой от следните симптоми на кожна реакция:
 - обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение,
 - образуване на мехури или белене на кожата,
 - болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите,
 - треска или грипopodobни симптоми
 - или подути лимфни възли.

- това може да са признаци на тежка кожна реакция, която може да настъпи, докато получавате това лекарство, особено по време на първите няколко седмици от Вашето лечение. Ако настъпи такава реакция, Вашият лекар ще Ви наблюдава и може да Ви даде лекарство за лечение на кожното заболяване. Той може да преустанови временно лечението, докато симптомите намалееат. Ако кожната реакция се влоши, Вашият лекар може да прекрати лечението Ви. Можете също да намерите тази информация в Картата на пациента, която е включена в опаковката. Важно е да носите тази Карта на пациента със себе си и да я показвате на всеки медицински специалист, когото посещавате.

- имате симптоми на висока кръвна захар, включително често уриниране, повишена жажда, замъглено зрение, обърканост, сънливост, загуба на апетит, плодов мирис на дъха, гадене, повръщане или болка в стомаха. Може да получите висока кръвна захар по време на лечението.

- имате проблеми с белите дробове (пневмонит/интерстициална белодробна болест) или ако получите нови или влошаващи се симптоми, включително затруднено дишане, задух или кашлица. Ако се появят такива симптоми, Вашият лекар може да преустанови временно лечението, докато симптомите се подобрят, или да намали дозата Ви. Ако симптомите Ви се влошат, Вашият лекар може да прекрати лечението Ви.

- имате симптоми на проблеми с периферните нерви (невропатия), като например скованост, изтръпване или усещане за изтръпване в ръцете или краката или мускулна слабост. Ако се появят такива симптоми, Вашият лекар може да преустанови временно лечението, докато симптомите се подобрят, или да намали дозата Ви. Ако симптомите се влошат, Вашият лекар може да прекрати лечението Ви.

- имате проблеми с очите, като например сухота в очите, по време на лечението. Може да се появят проблеми, свързани със сухота в очите, докато получавате Padcev.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Padcev

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства за гъбични инфекции (например кетоконазол), тъй като те могат да увеличат количеството на Padcev в кръвта Ви. Ако обичайно приемате такива лекарства, Вашият лекар може да ги замени и да Ви предпише друго лекарство по време на лечението Ви.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна. Padcev може да навреди на бебето преди да се роди.

Ако сте жена, която започва да приема това лекарство, и можете да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 12 месеца след спиране на Padcev.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата и дали би могло да навреди на Вашето бебе. Не кърмете по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след спиране на Padcev.

На мъже, които се лекуват с това лекарство, се препоръчва да дадат сперма за замразяване и съхранение преди лечението. На тези мъже се препоръчва да не създават деца по време на лечението и до 9 месеца след последната доза на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре по време на лечението.

3. Как се използва Padcev

Ще получавате Padcev в болница или клиника под надзора на лекар с опит в прилагането на такива лечения.

Колко Padcev ще Ви бъде прилаган

Препоръчителната доза от това лекарство е 1,25 mg/kg в дни 1, 8 и 15 на всеки 28 дни. Вашият лекар ще реши от колко такива лечения имате нужда.

Как се прилага Padcev

Padcev ще се прилага като интравенозна инфузия във вената Ви в продължение на 30 минути. Преди да бъде приложен Padcev ще бъде добавен към инфузионен сак, който съдържа разтвор на глюкоза, натриев хлорид или Рингер лактат.

Ако сте пропуснали доза Padcev

Много е важно да спазвате всички Ваши планирани посещения за получаване на Padcev. Ако пропуснете посещение, попитайте Вашия лекар кога да планирате посещение за прилагане на следващата доза.

Ако сте спрели да приемате Padcev

Не спирайте лечението с Padcev преди да сте го обсъдили с Вашия лекар. Спиране на лечението Ви може да прекъсне ефекта на лекарството.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои възможни нежелани реакции може да бъдат сериозни:

- **Кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и други тежки обриви, например симетрична интертригинозна и флексурална екзантема, свързана с лекарството).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате някой от тези признаци на тежка кожна реакция: обрив или сърбеж, който продължава да се влошава или се възобновява след лечение, образуване на мехури или белене на кожата, болезнени ранички или язви в устата или носа, гърлото или областта на гениталиите, треска или грипоподобни симптоми или подути лимфни възли (с неизвестна честота).
- **Висока кръвна захар (хипергликемия).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате симптоми на висока кръвна захар, включително: често уриниране, повишена жажда, замъглено зрение, обърканост, сънливост, загуба на апетит, плодов мирис на дъха, гадене, повръщане или болка в стомаха (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- **Проблеми с белите дробове (пневмонит/интерстициална белодробна болест).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате нови или влошаващи се симптоми, включително затруднено дишане, задух или кашлица (може да засегнат до 1 на 10 души).
- **Проблеми с периферните нерви (периферна невропатия, например моторна невропатия, сензорно-моторна невропатия, парестезия, хипоестезия и мускулна слабост).** Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако получите скованост, изтръпване или усещане за боцкане в ръцете или краката или мускулна слабост (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- **Изтичане на Радсев от вената Ви в тъканите около мястото на вливане (екстравазация).** Трябва да кажете на Вашия лекар или да потърсите медицинска помощ веднага, ако забележите зачервяване, подуване, сърбеж или дискомфорт на мястото на вливане. Ако Радсев изтича от мястото на инжектиране или от вената, в кожата и тъканите в съседство, може да причини реакция на мястото на вливане. Тези реакции може да настъпят веднага след като получите вливане, но понякога може да настъпят дни след това (може да засегнат до 1 на 10 души).

Други възможни нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- гадене, диария и повръщане
- умора
- понижен апетит
- промяна във вкуса
- сухота в очите
- косопад
- загуба на тегло
- сухота или сърбеж по кожата
- обрив
- червени плоски петна или подутини по кожата
- повишено ниво на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза [AST] или аланин аминотрансфераза [ALT])

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- неестествена походка
- зачервяване на очите
- копривна треска по кожата
- зачервяване на кожата
- възпалени, сърбящи, напукани и груби места по кожата
- зачервяване и изтръпване на дланите и ходилата
- белене на кожата
- язви в устата
- обрив с придружаващи симптоми: сърбеж, зачервяване, червени подутини или червени петна по кожата, мехури, пълни с течност, големи мехури, кожни лезии

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- дразнене на кожата
- усещане за парене по кожата
- проблеми, засягащи нервната функция, които причиняват странно усещане или проблеми при движение
- намаляване на мускулния обем
- кръвни мехури
- алергична кожна реакция
- обрив с придружаващи симптоми: петна, които наподобяват мишена, белене на кожата, плоски мехури, пълни с течност
- белене на кожата по цялото тяло
- възпаление на кожните гънки, включително слабините
- мехури или мехуроподобни лезии по кожата
- възпаление или сърбеж, който се появява само по краката и стъпалата

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Padcev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/ EXP:“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Не съхранявайте неизползаното количество инфузионен разтвор за повторна употреба. Неизползаното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Padcev

- Активно вещество: енфортумаб ведотин
- Един флакон 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg енфортумаб ведотин
- Един флакон 30 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg енфортумаб ведотин
- След разтваряне всеки ml от разтвора съдържа 10 mg енфортумаб ведотин

Други съставки: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат и полисорбат 20

Как изглежда Padcev и какво съдържа опаковката

Padcev прах за концентрат за инфузионен разтвор е бял до почти бял лиофилизиран прах. Padcev се доставя в кутия, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за приготвяне и приложение

Реконституиране в еднодозов флакон

1. Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.
2. Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтвори за прилагане.
3. Изчислете препоръчителната доза въз основа на теглото на пациента, за да определите броя на необходимите флакони със съответното количество на активното вещество (20 mg или 30 mg).
4. Реконституирайте всеки флакон по следния начин и по възможност насочете потока на стерилната вода за инжекции по стените на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах:
 - а. Флакон 20 mg: добавете 2,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
 - б. Флакон 30 mg: добавете 3,3 ml стерилна вода за инжекции за получаване на 10 mg/ml енфортумаб ведотин.
5. Бавно въртете всеки флакон, докато съдържанието се разтвори напълно. Оставете реконституирания(те) флакон(и) в покой за поне 1 минута, докато мехурчетата изчезнат. Не разклащайте флакона.
6. Проверете визуално разтвора за видими частици и промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и без видими частици. Изхвърлете флаконите с видими частици или промяна на цвета.

Разтваряне в инфузионен сак

7. Изтеглете изчисленото количество на дозата реконституиран разтвор от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
8. Разрежете енфортумаб ведотин с глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или Рингер лактат инжекционен разтвор. Размерът на инфузионния сак трябва да позволява да се побере достатъчно разтворител, за да се постигне крайна концентрация от 0,3 mg/ml до 4 mg/ml енфортумаб ведотин.

Разреденият разтвор за прилагане енфортумаб ведотин е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC), етилвинилацетат, полиолефин, като напр. полипропилен (PP), или инфузионни банки от полиетилен (PE), полиетилен терефталат, модифициран с гликол, и инфузионни системи от PVC с пластификатор (бис(2-етилхексил) фталат (DEHP) или трис(2-етилхексил) тримелитат (TOTM)), PE и с филтърни мембрани (размер на порите: 0,2-1,2 µm) от полиетерсулфон, поливинилиден дифлуорид или смесени целулозни естери.

9. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака.
10. Преди употреба проверете визуално инфузионния сак за видими частици или промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до

светложълт и без видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако се наблюдават видими частици или промяна на цвета.

11. Изхвърлете неизползваното количество, останало в еднодозовите флакони.

Приложение

12. Прилагайте инфузията в продължение на 30 минути през интравенозна система. Не прилагайте като интравенозна струйна или болус инжекция.

Не са наблюдавани несъвместимости на реконституирания разтвор със затворена система за трансфер на лекарства, съставена от акрилонитрил бутадиен стирен (ABS), акрил, активен въглен, етилен пропилен диен мономер, метакрилат ABS, поликарбонат, полиизопрен, полиоксиметилен, PP, силикон, неръждаема стомана, термопластичен еластомер.

13. Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
14. Препоръчва се по време на приложението да се използва вграден филтър или филтър за спринцовка (размер на порите: 0,2-1,2 μm , препоръчителни материали: полиетерсулфон, поливинилидин дифлуорид, смесени целулозни естери).

Изхвърляне

Radcev е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.