

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Падцев Онко, 20 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Падцев Онко, 30 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Энфортумаб ведотин представляет собой полностью человеческое антитело IgG1 каппа, конъюгированное с лекарственным средством, разрушающим микротрубочки (монометилауристатином E, ММАЕ) посредством расщепляемого протеазой линкера малеимидокапроилвалин-цитруллин.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: энфортумаб ведотин.

Падцев Онко, 20 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон с лиофилизатом для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг энфортумаба ведотина.

После восстановления в 1 мл раствора содержится 10 мг энфортумаба ведотина.

Падцев Онко, 30 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон с лиофилизатом для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30 мг энфортумаба ведотина.

После восстановления в 1 мл раствора содержится 10 мг энфортумаба ведотина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.
Лиофилизат от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Падцев Онко показан к применению в монотерапии для лечения взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком (МУР), которые ранее получали ингибитор рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) или лиганда программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) и курс химиотерапии, содержащий препараты платины.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Падцев Онко следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед началом лечения необходимо создать хороший венозный доступ (см. раздел 4.4.).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза энфортумаба ведотина составляет 1,25 мг/кг (максимум 125 мг для пациентов с массой тела ≥ 100 кг) в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в 1-ый, 8-ой и 15-ый день каждого 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Коррекция дозы

Таблица 1. Рекомендуемое снижение дозы при нежелательных реакциях

	Уровень дозы
Начальная доза	1,25 мг/кг до 125 мг

Первое снижение дозы	1,0 мг/кг до 100 мг
Второе снижение дозы	0,75 мг/кг до 75 мг
Третье снижение дозы	0,5 мг/кг до 50 мг

Таблица 2. Временное прекращение терапии, снижение дозы или отмена препарата у пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком

Нежелательная реакция	Тяжесть*	Коррекция дозы*
Кожные реакции	Подозрение на синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) либо буллезные очаговые поражения	<ul style="list-style-type: none"> • Немедленно приостановить применение препарата, направить пациента за специализированной помощью и для подтверждения диагноза. Если ССД/ТЭН не подтвердился, см. «Кожные реакции 3 степени»
	Подтвержденный ССД или ТЭН; 4-я степень или рецидивирующая 3-я степень	<ul style="list-style-type: none"> • Полностью отменить препарат
	Ухудшение 2 степени, 2 степень с лихорадкой; Степень 3	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прекратить терапию до снижения степени тяжести до ≤ 1. • Следует рассмотреть возможность направления пациента для получения специализированной помощи. • Возобновить применение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на один уровень (см. таблицу 1).
Гипергликемия	Уровень глюкозы в крови $>13,9$ ммоль/л (>250 мг/дл)	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прекратить терапию до снижения уровня глюкозы до $\leq 13,9$ ммоль/л (≤ 250 мг/дл).

		<ul style="list-style-type: none"> Возобновить применение в той же дозе.
Пневмонит/ интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)	Степень 2	<ul style="list-style-type: none"> Временно прекратить терапию до снижения степени тяжести до ≤ 1, затем возобновить применение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на один уровень (см. таблицу 1).
	Степень ≥ 3	Полностью отменить препарат.
Периферическая нейропатия	Степень 2	<ul style="list-style-type: none"> Временно прекратить терапию до снижения степени тяжести до ≤ 1. При первом возникновении возобновить применение в той же дозе. При повторном возникновении временно прекратить терапию до ослабления до степени ≤ 1, затем возобновить применение в дозе, сниженной на один уровень (см. таблицу 1).
	Степень ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить препарат.

*Степени токсичности указаны в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института онкологии США версии 5.0 (NCI-CTCAE вер. 5.0), где степень 1 – легкая, степень 2 – средняя, степень 3 – тяжелая и степень 4 – опасная для жизни.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте ≥ 65 лет коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина (КК) >60 – 90 мл/мин), средней степени (КК 30 – 60 мл/мин) или тяжелой степени (КК 15 – 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Энфортумаб ведотин не изучали у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин) (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (уровень общего билирубина от 1 до 1,5 × верхняя граница нормы (ВГН) и любой уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или уровень общего билирубина \leq ВГН и уровень АСТ $>$ ВГН) коррекция дозы не требуется. Энфортумаб ведотин изучали только у ограниченного числа пациентов с нарушением функции печени средней степени и не изучали у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Падцев Онко у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Падцев Онко следует вводить внутривенно. Рекомендуемую дозу необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Энфортумаб ведотин нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к энфортумабу ведотину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кожные реакции

Кожные реакции, возникающие на фоне применения энфортумаба ведотина, обусловлены его связыванием с нектином-4, который экспрессируется в коже. Лихорадка или гриппоподобные симптомы являются первым признаком тяжелой кожной реакции; в случае их развития пациент должен находиться под медицинским наблюдением.

Зарегистрированы кожные реакции легкой и средней степени тяжести, преимущественно в виде макулопапулезной сыпи (см. раздел 4.8.). У пациентов, получавших энфортумаб ведотин, преимущественно во время первого цикла лечения, также наблюдали нежелательные кожные реакции тяжелой степени, включая ССД и ТЭН с летальным исходом. В клинических исследованиях медиана времени до возникновения кожных реакций тяжелой степени составляла 0,6 месяца (диапазон: от 0,1 до 6,4).

Наблюдение пациентов на предмет развития кожных реакций следует начинать с первого цикла и осуществлять на протяжении всего лечения. При кожных реакциях легкой и средней степени тяжести можно назначить соответствующее лечение, включающее местные кортикостероиды и антигистаминные препараты. При подозрении на ССД или ТЭН либо при развитии буллезных очаговых поражений следует немедленно прекратить лечение и направить пациента для получения специализированной помощи; гистологическое подтверждение, включая рассмотрение вопроса проведения множественной биопсии, является критически важным для раннего выявления данных реакций, поскольку своевременная диагностика и медицинское вмешательство могут улучшить прогноз. Терапию препаратом Падцев Онко необходимо полностью отменить при подтвержденном ССД или ТЭН, реакциях степени 4 или рецидивирующих кожных реакциях тяжелой степени. При кожных реакциях с ухудшением 2 степени, 2 степени с лихорадкой, степенью 3 лечение следует временно приостановить до снижения их степени тяжести до степени ≤ 1 и рассмотреть вопрос направления пациента за специализированной помощью. Следует возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на один уровень (см. раздел 4.2.).

Пневмонит/ИЗЛ

У пациентов, получавших лечение с помощью энфортумаба ведотина, регистрировались случаи тяжелого, представляющего угрозу жизни и летального пневмонита/ИЗЛ (см. раздел 4.8).

Следует осуществлять медицинское наблюдение за пациентами на предмет развития таких признаков и симптомов пневмонита/ИЗЛ, как гипоксия, кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты при рентгенологическом исследовании. В случае развития явлений степени ≥ 2 следует назначить кортикостероиды (например, преднизон (или эквивалентный препарат) в начальной дозе 1–2 мг/кг в сутки с последующим постепенным снижением дозы). При развитии пневмонита/ИЗЛ степени 2 следует приостановить терапию препаратом Падцев Онко и рассмотреть вопрос снижения дозы.

Терапию препаратом Падцев Онко необходимо полностью отменить в случае развития пневмонита/ИЗЛ степени ≥ 3 (см. раздел 4.2).

Гипергликемия

У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом или без него, получавших энфортумаб ведотин, регистрировали случаи гипергликемии и диабетического кетоацидоза (ДКА), в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8.). Случаи гипергликемии чаще возникали у пациентов с ранее существовавшей гипергликемией и у пациентов с высоким индексом массы тела (≥ 30 кг/м²). У пациентов с сахарным диабетом или в группе риска по сахарному диабету, а также у пациентов с гипергликемией следует контролировать уровень глюкозы в крови до начала лечения и периодически в течение всего курса лечения в соответствии с клиническими показаниями. Если уровень глюкозы в крови $>13,9$ ммоль/л (>250 мг/дл), следует временно приостановить терапию препаратом Падцев Онко до тех пор, пока уровень не снизится до $\leq 13,9$ ммоль/л (≤ 250 мг/дл), и назначить соответствующее лечение (см. раздел 4.2.).

Периферическая нейропатия

При применении энфортумаба ведотина регистрировали случаи периферической нейропатии, преимущественно сенсорной, в том числе степени ≥ 3 (см. раздел 4.8.). Пациентов следует наблюдать на предмет появления новых симптомов или усугубления имеющихся симптомов периферической нейропатии, поскольку им может потребоваться временное прекращение терапии, снижение дозы или отмена энфортумаба ведотина (см. таблицу 1). При периферической нейропатии степени ≥ 3 препарат Падцев Онко следует полностью отменить (см. раздел 4.2.).

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших энфортумаб ведотин, возникали нарушения со стороны органа зрения, преимущественно сухость глаз (см. раздел 4.8.). Для выявления нарушений со стороны органа зрения пациентов необходимо наблюдать. Для профилактики сухости глаз следует рассмотреть возможность назначения препаратов искусственной слезы и направления на офтальмологическое обследование, если симптомы не исчезают или усугубляются.

Экстравазация в месте инфузии

При экстравазации во время инфузии энфортумаба ведотина наблюдали случаи повреждения кожи и мягких тканей (см. раздел 4.8.). Перед началом лечения препаратом Падцев Онко необходимо создать хороший венозный доступ, а во время введения препарата – наблюдать за пациентом на предмет экстравазации в месте инфузии. При развитии экстравазации следует прекратить инфузию и наблюдать пациента на предмет нежелательных реакций.

Эмбриофетальная токсичность и контрацепция

Беременные женщины должны быть проинформированы о потенциальном риске для плода (см. разделы 4.6. и 5.3.). Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать пройти тест на беременность в течение 7 дней до начала лечения энфортумабом ведотином, а также использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и как минимум в течение 12 месяцев после его прекращения. Мужчинам, получающим данный препарат, рекомендуется не заводить детей во время лечения препаратом Падцев Онко и в течение 9 месяцев после введения последней дозы.

Пациенты, исключенные из клинических исследований

Из клинических исследований исключали пациентов со следующими состояниями: пациенты с исходным уровнем гемоглобина A1c (HbA1c) $\geq 8\%$ и пациенты с имеющейся периферической нейропатией степени ≥ 2 .

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Формальных исследований лекарственного взаимодействия с энфортумабом ведотином не проводили. При одновременном применении энфортумаба ведотина и лекарственных средств, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (являются субстратами), клинически значимый риск индукции фармакокинетических взаимодействий отсутствует (см. раздел 5.2.).

Влияние других лекарственных препаратов на энфортумаб ведотин

Ингибиторы, субстраты или индукторы изофермента CYP3A4

На основании физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (ФОФМ) считается, что при одновременном применении энфортумаба ведотина с кетоконазолом (ингибитор гликопротеина P (P-gp) и сильный ингибитор изофермента CYP3A) максимальная плазменная концентрация (C_{max}) и площадь под

фармакокинетической кривой «плазменная концентрация = время» (AUC) неконъюгированного ММАЕ увеличатся в незначительной степени, в то время как экспозиция конъюгата антитела с противоопухолевым препаратом (КАП) не меняется. Следует соблюдать осторожность в случае сопутствующего лечения ингибиторами изофермента СУР3А4. Пациентов, которые одновременно получают сильные ингибиторы изофермента СУР3А4 (например, боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин, вориконазол), следует более тщательно наблюдать на предмет проявлений токсичности.

Предполагается, что неконъюгированный ММАЕ не будет изменять AUC лекарственных средств, которые являются субстратами изофермента СУР3А4 (например, мидазолама).

Сильные индукторы изофермента СУР3А4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) могут снизить экспозицию неконъюгированных ММАЕ в умеренной степени (см. раздел 5.2.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется пройти тест на беременность в пределах 7 дней до начала лечения. Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и как минимум в течение 12 месяцев после его прекращения. Мужчинам, получающим энфортумаб ведотин, рекомендуется не заводить детей во время лечения препаратом Падцев Онко и в течение 9 месяцев после введения последней дозы.

Беременность

Согласно результатам исследований на животных, Падцев Онко может нанести вред плоду при введении беременным женщинам. В исследованиях развития эмбриона и плода у самок крыс показано, что внутривенное введение энфортумаба ведотина приводит к уменьшению количества жизнеспособных плодов, уменьшению размера помета и увеличению частоты ранней резорбции (см. раздел 5.3.). Падцев Онко не рекомендуется назначать во время беременности и женщинам, способным к деторождению, которые не используют эффективные средства контрацепции.

Лактация

Данных по выделению энфортумаба ведотина с грудным молоком нет. Риск для грудного ребенка исключить нельзя. Не следует кормить грудью во время лечения препаратом Падцев Онко и как минимум 6 месяцев после введения последней дозы.

Фертильность

У крыс повторное введение энфортумаба ведотина приводило к токсическому действию на яички и могло влиять на мужскую фертильность. Показано, что ММАЕ оказывает неблагоприятное действие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3.). Таким образом, мужчинам, которым назначен данный лекарственный препарат, до начала лечения рекомендуется провести криоконсервацию спермы. Данные по влиянию препарата Падцев Онко на фертильность человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Падцев Онко не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении энфортумаба ведотина наиболее часто возникали следующие нежелательные реакции: алопеция (48,8%), усталость (46,8%), снижение аппетита (44,9%), периферическая сенсорная нейропатия (38,7%), диарея (37,6%), тошнота (36%), зуд (33,4%), дисгевзия (29,9%), анемия (26,5%), снижение массы тела (23,4%), макулопапулезная сыпь (22,9%), сухость кожи (21,6%), рвота (18,4%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (15,3%), гипергликемия (13,1%), сухой глаз (12,8%), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (12,1%) и сыпь (10,4%).

К наиболее частым серьезным нежелательным реакциям относят диарею (2%) и гипергликемию (2%). Вследствие нежелательных явлений терапия энфортумабом ведотином была отменена у 9% пациентов на постоянной основе; наиболее частой нежелательной реакцией ($\geq 2\%$), которая приводила к отмене препарата, была периферическая сенсорная нейропатия (4%). Вследствие нежелательных явлений терапия энфортумабом ведотином была временно прекращена у 44% пациентов; к временному прекращению терапии наиболее часто ($\geq 2\%$) приводили следующие нежелательные

реакции: периферическая сенсорная нейропатия (15%), общая слабость (7%), макулопапулезная сыпь (4%), повышение активности АСТ (4%), повышение активности АЛТ (4%), анемия (3%), диарея (3%) и гипергликемия (3%). Вследствие нежелательных явлений доза энфортумаба ведотина была снижена у 30% пациентов; к снижению дозы наиболее часто ($\geq 2\%$) приводили следующие нежелательные реакции: периферическая сенсорная нейропатия (10%), общая слабость (5%), макулопапулезная сыпь (4%) и снижение аппетита (2%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность энфортумаба ведотина в режиме монотерапии изучали в клинических исследованиях у 680 пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших препарат в дозе 1,25 мг/кг в 1-ый, 8-ой и 15-ый день каждого 28-дневного цикла (см. таблицу 3). Медиана продолжительности лечения пациентов энфортумабом ведотином составила 4,7 месяца (диапазон: 0,3–34,8 месяца).

Нежелательные реакции, зарегистрированные во время клинических исследований, перечислены в данном разделе по категориям частоты. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе частоты нежелательные реакции перечислены в порядке убывания серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Анемия
Частота неизвестна ¹	Нейтропения, фебрильная нейтропения, уменьшение количества нейтрофилов
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Гипергликемия, снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия
Часто	Периферическая нейропатия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсомоторная нейропатия, парестезия, гипестезия, нарушение походки, мышечная слабость

Нечасто	Демиелинизирующая полинейропатия, полинейропатия, нейротоксичность, двигательная дисфункция, дизестезия, мышечная атрофия, невралгия, паралич малоберцового нерва, потеря чувствительности, ощущение жжения кожи, ощущение жжения
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень часто	Сухой глаз
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Пневмонит
Нечасто	Интерстициальное заболевание легких
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Алоpecia, зуд, сыпь, макулопапулезная сыпь, сухость кожи
Часто	Лекарственная сыпь, шелушение кожи, конъюнктивит, буллезный дерматит, образование пузырей, стоматит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, экзема, эритема, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь
Нечасто	Генерализованный эксфолиативный дерматит, многоформная эритема, эксфолиативная сыпь, пемфигоид, макуловезикулярная сыпь, дерматит, аллергический дерматит, контактный дерматит, опрелость, раздражение кожи, застойный дерматит, кровяной пузырь
Частота неизвестна ¹	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, эпидермальный некроз, симметричная лекарственно-опосредованная интертригинозная и флексоральная экзантема
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Усталость
Часто	Экстравазация в месте инфузии
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ,

	снижение веса
--	---------------

¹На основании опыта пострегистрационного применения в мире.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

Иммуногенность энфортумаба ведотина в дозе 1,25 мг/кг изучали у 590 пациентов. На исходном уровне положительный результат анализа на антитела к лекарственному препарату (АЛП) был получен у 15 пациентов, а среди пациентов, у которых на исходном уровне был отрицательный результат (N=575), в ходе лечения положительный результат выявлен у 16 пациентов (2,8%) (у 13 пациентов положительный результат был временным, а у 3 пациентов – постоянным). Вследствие ограниченного количества пациентов с антителами к препарату Падцев Онко выводов о потенциальном влиянии иммуногенности на эффективность, безопасность или фармакокинетику сделать невозможно.

Кожные реакции

В клинических исследованиях у 680 пациентов, получавших энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг, кожные реакции возникли у 375 пациентов (55%). Кожные реакции тяжелой степени 3 или 4 наблюдали у 85 пациентов (13%), и у большинства из них – макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь, сыпь или лекарственную сыпь. Медиана времени до возникновения кожных реакций тяжелой степени составляла 0,62 месяца (диапазон: от 0,1 до 6,4 месяца). Серьезные кожные реакции возникали у 26 пациентов (3,8%).

В клиническом исследовании EV-201 (N=214) среди пациентов, у которых возникали кожные реакции, полное разрешение отмечено у 75% пациентов, а частичное улучшение – у 14% пациентов (см. раздел 4.4.).

Пневмонит/ИЗЛ

В клинических исследованиях среди 680 пациентов, получавших энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг, пневмонит был зарегистрирован у 15 пациентов (2,2%), а ИЗЛ — у 2 пациентов (0,3%). Пневмонит или ИЗЛ тяжелой степени (степени 3 или 4) были зарегистрированы у менее чем 1% пациентов. Пневмонит и ИЗЛ привели к отмене лечения энфортумабом ведотином у 0,1% и 0,3% пациентов соответственно. Случаи пневмонита и ИЗЛ с летальным исходом зарегистрированы не были. Медиана времени до

возникновения пневмонита или ИЗЛ любой степени тяжести составляла 3,6 месяца (диапазон: 0,8–6,0 месяца), а медиана их продолжительности составляла 1,4 месяца (диапазон: 0,2–27,5 месяца). Среди 17 пациентов, у которых были зарегистрированы пневмонит или ИЗЛ, полная регрессия симптомов была отмечена у 6 пациентов (35,3%).

Гипергликемия

В клинических исследованиях среди 680 пациентов, получавших энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг, случаи гипергликемии (уровень глюкозы в крови >13,9 ммоль/л) возникли у 98 пациентов (14%). Серьезные явления гипергликемии возникли у 2,2% пациентов, гипергликемия тяжелой степени 3-4 – у 7% пациентов, а явления со смертельным исходом – у 0,3% пациентов (одно явление гипергликемии и одно явление диабетического кетоацидоза). Частота явлений гипергликемии степени 3–4 пропорционально возрастала у пациентов с более высоким индексом массы тела и у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c. Медиана времени до возникновения явлений гипергликемии составляла 0,6 месяца (диапазон: от 0,1 до 20,3 месяца).

В клиническом исследовании EV-201 (N=214) на момент последнего обследования полное разрешение отмечено у 61% пациентов, а частичное улучшение – у 19% пациентов (см. раздел 4.4.).

Периферическая нейропатия

В клинических исследованиях среди 680 пациентов, получавших энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг, периферическая нейропатия возникла у 352 пациентов (52%). Периферическая нейропатия тяжелой степени 3–4, в том числе с сенсорными и моторными нарушениями, возникла у 4% пациентов. Медиана времени до возникновения явлений степени ≥ 2 составляла 4,6 месяца (диапазон: от 0,1 до 15,8 месяца).

В клиническом исследовании EV-201 (N=214) на момент последнего обследования полное разрешение отмечено у 19% пациентов, а частичное улучшение – у 39% пациентов (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны органа зрения

В клинических исследованиях во время лечения энфортумабом ведотином в дозе 1,25 мг/кг сухость глаз возникла у 30% пациентов. Вследствие сухости глаз терапия была

временно прекращена у 1,3% пациентов, а у 0,1% пациентов препарат был отменен на постоянной основе. Сухость глаз тяжелой степени 3 возникла только у 3 пациентов (0,4%). Медиана времени до возникновения сухости глаз составляла 1,7 месяца (диапазон: от 0 до 19,1 месяца) (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03; +7 (499) 578-06-70; +7 (499) 578-02-20

Эл. почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский переулок, д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Тел./Факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: <http://www.rceth.by>

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 , (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (717) 278-99-11

Эл. почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Известный антидот при передозировке энфортумаба ведотина отсутствует. В случае передозировки следует тщательно наблюдать пациента на предмет нежелательных реакций и назначить поддерживающую терапию с учетом периода полувыведения КАП (3,6 дня) и ММАЕ (2,6 дня).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX13.

Механизм действия

Энфортумаб ведотин – это конъюгат антитела и противоопухолевого препарата (КАП) против нектин-4 (белка адгезии, расположенного на поверхности уротелиальных опухолевых клеток). Он представляет собой полностью человеческое антитело IgG1 каппа, конъюгированное с лекарственным средством, разрушающим микротрубочки (ММАЕ) посредством расщепляемого протеазой линкера малеимидакапроилвалин-цитруллин. Доклинические данные свидетельствуют о том, что противоопухолевая активность энфортумаба ведотина обусловлена связыванием КАП с клетками, экспрессирующими нектин-4, с последующей интернализацией комплекса КАП-нектин-4 и высвобождением ММАЕ посредством протеолитического расщепления. ММАЕ разрушает сеть микротрубочек внутри клетки, что впоследствии вызывает остановку клеточного цикла и приводит к апоптозу клетки. ММАЕ, высвобождаемый из клеток-мишеней энфортумаба ведотина, может диффундировать в близлежащие клетки с низкой экспрессией нектин-4, что приводит к цитотоксической гибели клеток.

Фармакодинамические эффекты

Электрофизиология сердца

На основании данных электрокардиографии (ЭКГ), полученных в исследовании у пациентов с распространенным уротелиальным раком, при применении энфортумаба

ведотина в рекомендуемой дозе 1,25 мг/кг с средним интервалом QTc в клинически значимой степени не удлинялся.

Клиническая эффективность и безопасность

Метастатический уротелиальный рак

Исследование EV-301

Эффективность препарата Падцев Онко оценивали в исследовании EV-301 – открытом рандомизированном многоцентровом исследовании фазы 3, в котором приняли участие 608 пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее получавшие химиотерапию на основе препаратов платины и ингибиторов PD-1 или PD-L1. Первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость (ОВ), а вторичными конечными точками являлись выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота объективного ответа (ЧОО) (оценка ВБП и ЧОО проводилась исследователем с использованием критериев RECIST версии 1.1). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения энфортумаба ведотина в дозе 1,25 мг/кг в первый, восьмой и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла или одного из следующих режимов химиотерапии по решению исследователя: доцетаксел в дозе 75 мг/м² (38%), паклитаксел в дозе 175 мг/м² (36%) или винфлунин в дозе 320 мг/м² (25%) в первый день каждого 21-дневного цикла.

Пациентов исключали из исследования при наличии активных метастазов в центральной нервной системе (ЦНС), имеющейся сенсорной или моторной нейропатии степени ≥ 2 , инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (ВИЧ 1 или 2), в анамнезе, активного гепатита В или С или неконтролируемого сахарного диабета, определяемого как HbA1c $\geq 8\%$ или HbA1c $\geq 7\%$ с сопутствующими симптомами сахарного диабета.

Медиана возраста составляла 68 лет (диапазон: от 30 до 88 лет), доля пациентов мужского пола – 77%; большинство пациентов были представителями европеоидной (52%) и монголоидной (33%) расы. На момент включения в исследование у всех пациентов оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) была равна 0 (40%) или 1 (60%). Метастатическое заболевание выявляли у 95% пациентов, а местно-распространенное заболевание – у 5% пациентов. Висцеральные метастазы выявляли у 80% пациентов, в том числе метастазы в печени – у 31% пациентов. По данным гистологического исследования, уротелиальную карциному / переходноклеточную карциному (ПКК) выявляли у 76% пациентов, смешанную уротелиальную

карциному – у 14% пациентов, а другие гистологические варианты – примерно у 10% пациентов. Семьдесят шесть (76) (13%) пациентов получили ≥ 3 линий предшествующей системной терапии. Предшествующую терапию ингибиторами PD-1 получали 314 пациентов (52%), ингибиторами PD-L1 – 284 пациента (47%), а терапию как ингибиторами PD-1, так и PD-L1 – 9 пациентов (1%). Ответ на предшествующую терапию ингибиторами PD-1 или PD-L1 наблюдали только у 111 пациентов (18%). Предшествующую терапию на основе цисплатина получали 383 пациента (63%), карбоплатина – 159 пациентов (26%), а терапию как цисплатином, так и карбоплатином – 65 пациентов (11%).

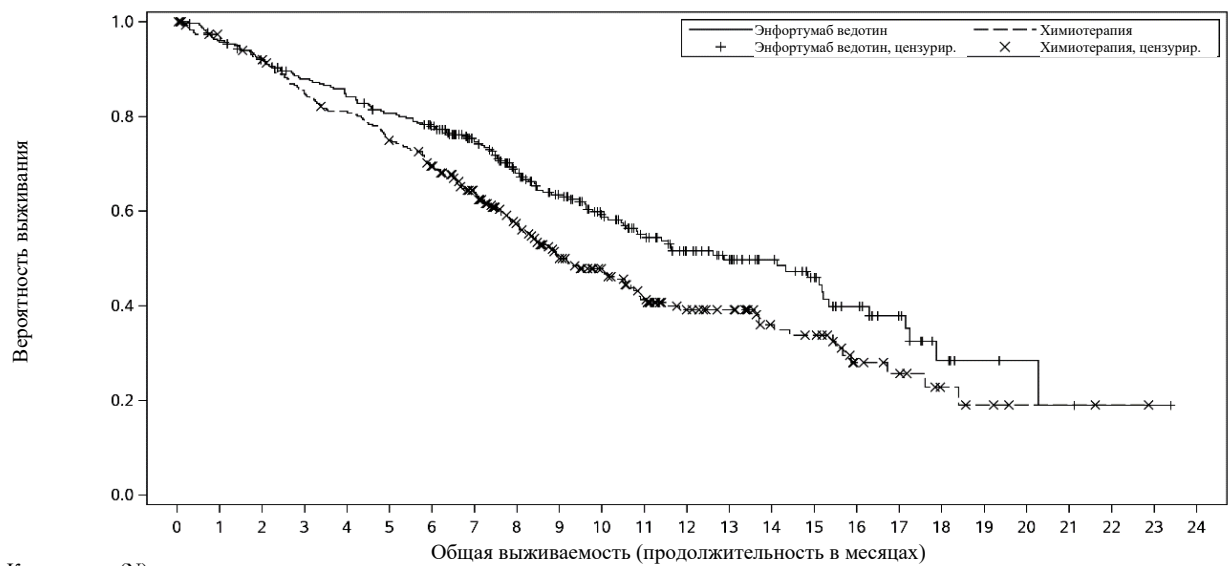
В таблице 4 приведены результаты оценки эффективности в исследовании EV-301 после периода последующего наблюдения, медиана которого составила 11,1 месяца (95% ДИ: 10,6–11,6).

Таблица 4. Результаты оценки эффективности в исследовании EV-301

Конечная точка	Падцев Онко n=301	Химиотерапия n=307
Общая выживаемость		
Количество пациентов с событиями (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,702 (0,556; 0,886)	
Одностороннее значение p	0,00142*	
Выживаемость без прогрессирования[†]		
Количество пациентов с событиями (%)	201 (66,8)	231 (75,2)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,615 (0,505; 0,748)	
Одностороннее значение p	<0,00001 [‡]	
Частота объективного ответа (ПО + ЧО)[†]		
ЧОО (%) (95% ДИ)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Одностороннее значение p	<0,001 [§]	
Частота полного ответа (%)	4,9	2,7
Частота частичного ответа (%)	35,8	15,2
Продолжительность ответа на лечение		
Медиана, месяцы (95% ДИ)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

- *предварительно определенная односторонняя граница эффективности – 0,00679
 (скорректирована с учетом количества случаев смерти среди 301 участника)
- † по оценке исследователя с использованием критериев RECIST верс. 1.1
- ‡предварительно определенная односторонняя граница эффективности – 0,02189
 (скорректирована с учетом количества случаев ВБП среди 432 участников)
- §предварительно определенная односторонняя граница эффективности – 0,025
 (скорректирована с учетом 100% информации)

Рисунок 1. График Каплана—Мейера в отношении общей выживаемости



Количество (N) в зоне риска

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

Исследование EV-201

Эффективность энфортумаба ведотина оценивали в исследовании EV-201 – однокрупном многоцентровом исследовании с несколькими когортами, в котором приняли участие 219 пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее получавшие ингибиторы PD-1 или PD-L1. Пациенты получали энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг в течение примерно 30 минут в первый, восьмой и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла. Когорта 1 включала 125 пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших энфортумаб ведотин, которым ранее проводили терапию ингибиторами PD-1 или PD-L1 и химиотерапию на основе препаратов платины. ЧОО, установленная в ходе независимой централизованной оценки в слепом режиме (BICR) в когорте 1, составила 44% (95% ДИ: 35,1; 53,2), причем ПО выявляли у 15 пациентов (12%), ЧО – у

40 пациентов (32%), а медиана длительности ответа (ДО) составила 7,6 месяца (95% ДИ: 6,53; не оценивалось).

Когорта 2 включала 89 пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали лечение ингибиторами PD-1 или PD-L1, имели противопоказания к назначению цисплатина и не получали препараты платины для лечения местно-распространенного или метастатического рака.

Противопоказаниями к назначению цисплатина были следующие: исходный клиренс креатинина <60 мл/мин у 66% пациентов, оценка по шкале оценки общего состояния ECOG 2 у 7% пациентов, тугоухость степени 2 и выше у 15% пациентов; более одной причины выявлено у 12% пациентов. ПКК выявляли у 70% пациентов, а другие гистологические варианты ПКК – у 17% пациентов.

Пациентов с активными метастазами в ЦНС, имеющейся сенсорной или моторной нейропатией степени ≥ 2 или неконтролируемым сахарным диабетом, определяемым как $HbA1c \geq 8\%$ или $HbA1c \geq 7\%$ с сопутствующими симптомами сахарного диабета, исключали из исследования.

Медиана возраста составляла 75 лет (диапазон: от 49 до 90 лет), доля пациентов мужского пола – 74%; доля представителей европеоидной расы – 70%. У большинства пациентов оценка по шкале ECOG была равна 1 (46,1%) или 0 (41,6%). Висцеральные метастазы выявляли у 79% пациентов, в том числе метастазы в печени – у 24% пациентов. Для оценки образцов опухолевой ткани проводили валидированный иммуногистохимический анализ. Во всех образцах, кроме одного, выявлена экспрессия нектин-4 (79/80, 98,8%).

Медиана количества предшествующих курсов системной терапии была равна 1 (диапазон: от 1 до 4). Предшествующую терапию ингибиторами PD-1 получал 51% пациентов, ингибиторами PD-L1 – 45% пациентов, а терапию как ингибиторами PD-1, так и PD-L1 – 4% пациентов. Отсутствие ответа на предшествующую терапию ингибиторами PD-1 или PD-L1 наблюдали у 75% пациентов.

Эффективность установлена в ходе BICR на основании ЧОО; данные представлены в таблице 5. ЧОО составила 50,6% (95% ДИ: 39,8; 61,3), медиана времени до достижения ответа – 1,81 месяца (95% ДИ: 1,0; 7,2), а медиана продолжительности ответа – 13,8 месяца (95% ДИ: 6,41, -). Медиана длительности последующего наблюдения составила 16,0 месяцев. Частота ответа была сопоставимой во всех основных подгруппах

пациентов, в том числе у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, у пациентов с метастазами в печени и у пациентов, которые не ответили на предшествующую терапию ингибиторами PD-1 или PD-L1.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности в исследовании EV-201, когорта 2

Конечная точка	Падцев Онко 1,25 мг/кг n=89
ЧОО (%) (95% ДИ)	50,6 (39,8; 61,3)
Частота полного ответа (ПО) (%)	22,4
Частота частичного ответа (ЧО) (%)	28,1
Медиана длительности ответа, месяцы (95% ДИ)	13,8 (6,41; -)

5.2. Фармакокинетические свойства.

Распределение

Средний расчетный равновесный объем распределения КАП после введения энфортумаба ведотина в дозе 1,25 мг/кг составил 12,8 л. Степень связывания ММАЕ с белками плазмы крови человека *in vitro* варьировалась от 68% до 82%. Вероятность вытеснения ММАЕ из комплекса с белками плазмы крови другими лекарственными средствами, которые связываются с белками плазмы в высокой степени, и наоборот мала. В исследованиях *in vitro* показано, что ММАЕ является субстратом Р-гликопротеина.

Биотрансформация

Небольшая часть ММАЕ, которая выделяется из энфортумаба ведотина, подвергается метаболизму. В исследованиях *in vitro* показано, что метаболизм ММАЕ происходит в основном за счет окисления с участием изофермента СYP3A4.

Элиминация

Средний клиренс КАП и неконъюгированного ММАЕ у пациентов составлял 0,11 л/ч и 2,11 л/ч соответственно. При выведении КАП наблюдается многоэкспоненциальное снижение концентрации, период полувыведения составляет 3,6 дня.

Выведение ММАЕ ограничено скоростью его высвобождения из энфортумаба ведотина. При выведении ММАЕ наблюдается многоэкспоненциальное снижение концентрации, период полувыведения составляет 2,6 дня.

Экскреция ММАЕ происходит в основном с фекалиями и в меньшей степени с мочой.

После однократного введения другого КАП, содержащего ММАЕ, примерно 24% от введенного ММАЕ выделялось с фекалиями и с мочой в неизменном виде в течение 1 недели. Большая часть ММАЕ выделялась с фекалиями (72%). После введения энфортумаба ведотина ожидается сходный профиль экскреции ММАЕ.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В ходе популяционного фармакокинетического анализа установлено, что возраст [диапазон: от 24 до 90 лет; >65 лет – 60% (450/748), >75 лет – 19% (143/748)] не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику энфортумаба ведотина.

Раса и пол

В ходе популяционного фармакокинетического анализа установлено, что раса [европеоидная раса – 69% (519/748), монголоидная раса – 21% (158/748), негроидная раса – 1% (10/748), другие расы или без указания расовой принадлежности – 8% (61/748)] и пол [мужчины – 73% (544/748)] не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику энфортумаба ведотина.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику КАП и неконъюгированного ММАЕ оценивали после введения энфортумаба ведотина в дозе 1,25 мг/кг пациентам с нарушением функции почек легкой степени (КК >60–90 мл/мин; n=272), средней степени (КК = 30–60 мл/мин; n=315) и тяжелой степени (КК = 15–<30 мл/мин; n=25). Значимых различий в экспозиции AUC КАП или неконъюгированного ММАЕ у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек не наблюдалось. Энфортумаб ведотин не изучали у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин).

Печеночная недостаточность

В ходе популяционного фармакокинетического анализа с использованием данных клинических исследований у пациентов с метастатическим уротелиальным раком значимых различий в экспозиции КАП не обнаружено, а у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (уровень общего билирубина от 1 до 1,5 × ВГН и любой

уровень АСТ или уровень общего билирубина \leq ВГН и уровень АСТ $>$ ВГН, n=65] наблюдали увеличение AUC неконъюгированного ММАЕ на 37% по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Энфортумаб ведотин изучали только у ограниченного числа пациентов с нарушением функции печени средней степени (n=3) и не изучали у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Влияние нарушения функции печени средней или тяжелой степени (уровень общего билирубина $>1,5 \times$ ВГН и любой уровень АСТ) или трансплантации печени на фармакокинетику КАП или неконъюгированного ММАЕ неизвестно.

Прогнозы на основании физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования

Считается, что при одновременном применении энфортумаба ведотина с кетоконазолом (ингибитор Р-гр и сильный ингибитор изофермента СYP3A) C_{max} и AUC неконъюгированного ММАЕ увеличатся в незначительной степени, в то время как экспозиция КАП не изменится.

Считается, что при одновременном применении энфортумаба ведотина с рифампицином (индуктор Р-гр и сильный индуктор изофермента СYP3A) C_{max} и AUC неконъюгированного ММАЕ снизятся в умеренной степени, в то время как экспозиция КАП не изменится. В модели ФОФМ полное влияние рифампицина на C_{max} ММАЕ может быть недооценено.

Считается, что при одновременном применении энфортумаба ведотина с мидазоламом (чувствительным субстратом изофермента СYP3A), экспозиция последнего не изменится. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека показано, что ММАЕ ингибирует изофермент СYP3A4/5, но не ингибирует другие изоформы изофермента СYP450. ММАЕ не индуцирует основные изоферменты СYP450 в гепатоцитах человека.

Исследования *in vitro*

В исследованиях *in vitro* показано, что ММАЕ является субстратом и не является ингибитором эффлюксного Р-гр. В исследованиях *in vitro* показано, что ММАЕ не является субстратом белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2), полипептидов, транспортирующих органические анионы, 1В1 или 1В3 (OATP1В1 или OATP1В3),

транспортера органических катионов 2 (ОСТ2) и транспортера органических анионов 1 или 3 (OAT1 или OAT3). В клинически значимых концентрациях ММАЕ не ингибировал экспортирующую помпу солей желчных кислот (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OAT1, OAT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях генотоксичности с использованием метода оценки обратных мутаций у бактерий (тест Эймса) или оценки генных мутаций в клетках лимфомы мышей L5178Y ТК+/- показано, что ММАЕ не обладает заметным генотоксическим потенциалом. По данным микроядерного теста на клетках крыс, ММАЕ вызывает хромосомные aberrации, что согласуется с фармакологическим действием лекарственных средств, разрушающих микротрубочки.

В исследованиях многократных доз на крысах (длительностью 4 и 13 недель) и обезьянах (4 недели) выявляли поражения кожи. К концу 6-недельного восстановительного периода поражения кожи полностью разрешались.

Случаи гипергликемии, которые наблюдали в клинических исследованиях, в исследованиях токсичности на крысах и обезьянах не выявлены; также по данным гистопатологического исследования изменений в поджелудочной железе у обоих видов животных не обнаружено.

Наблюдалось токсическое действие на плод (уменьшение размера помета или полная потеря помета), уменьшение размера помета коррелировало с увеличением частоты случаев ранней резорбции. Средняя масса тела выживших плодов при введении препарата в дозе 2 мг/кг была снижена по сравнению с контролем.

Скелетные нарушения, возникающие на фоне терапии энфортумабом ведотином, считались задержкой в развитии. При введении препарата в дозе 2 мг/кг (примерно равной по экспозиции рекомендованной дозе для человека) наблюдали токсическое действие на материнских особей, гибель эмбриона и плода и пороки развития, включая гастрошизис, неправильную ротацию задней конечности, отсутствие передней лапы, неправильное положение внутренних органов и сращение шейной дуги. Кроме того, наблюдали аномалии скелета (асимметричные, сросшиеся, не полностью окостеневшие и

деформированные кости грудины, деформированная шейная дуга и одностороннее окостенение центров грудных позвонков) и снижение массы тела плода.

Токсическое действие на яички наблюдали только у крыс, оно частично разрешалось к концу 24-недельного восстановительного периода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гистидин

Гистидина гидрохлорид моногидрат

Трегалозы дигидрат

Полисорбат 20

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный раствор во флаконе

С микробиологической точки зрения, после восстановления раствор из флакона (флаконов) необходимо немедленно добавить в пакет для инфузий. Если препарат не используется немедленно, время и условия хранения перед использованием являются предметом ответственности медицинского работника, готовившего раствор, и не должны превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Разведенный раствор в пакете для инфузий

С микробиологической точки зрения, после разведения раствор из пакета для инфузии необходимо начать вводить пациенту немедленно. Если препарат не используется немедленно, время и условия хранения разведенного раствора являются предметом ответственности медицинского работника, готовившего раствор, и не должны превышать 16 часов, включая время инфузии, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Невскрытый флакон

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С, в оригинальной картонной упаковке.

Не замораживать. Не встряхивать.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Падцев Онко, 20 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

По 20 мг препарата во флакон бесцветного стекла вместимостью 10 мл, укупоренный пробкой из бромбутилкаучука с покрытием Омнифлекс Плюс (Omniflex Plus), снабженный обжимным алюминиевым колпачком зеленого цвета и пластиковой отрывной крышкой flip-off зеленого цвета. По одному флакону препарата вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Падцев Онко, 30 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

По 30 мг препарата во флакон бесцветного стекла вместимостью 10 мл, укупоренный пробкой из бромбутилкаучука с покрытием Омнифлекс Плюс (Omniflex Plus), снабженный обжимным алюминиевым колпачком серебристого цвета и пластиковой отрывной крышкой flip-off желтого цвета. По одному флакону препарата вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Указания по приготовлению и введению

Меры предосторожности при работе с препаратом

1. Соблюдайте принципы надлежащего обращения с противоопухолевыми лекарственными препаратами и их утилизации.
2. При восстановлении и приготовления растворов лекарственного препарата соблюдайте правила асептики.

Приготовление концентрата в однодозовом флаконе

3. Рассчитайте рекомендуемую дозу на основании массы тела пациента, чтобы определить требуемое количество флаконов и дозировку (20 мг или 30 мг).
4. Приготовьте содержимое каждого флакона в соответствии с указаниями ниже. По возможности следует направлять поток стерильной воды для инъекций вдоль стенок флакона, а не непосредственно на лиофилизированный порошок:
 - а. Флакон 20 мг: добавьте 2,3 мл стерильной воды для инъекций, в результате чего получится раствор энфортумаб ведотина с концентрацией 10 мг/мл.
 - б. Флакон 30 мг: добавьте 3,3 мл стерильной воды для инъекций, в результате чего получится раствор энфортумаб ведотина с концентрацией 10 мг/мл.
5. Медленно вращайте каждый флакон до полного растворения содержимого. Дайте приготовленному концентрату отстояться не менее 1 минуты, чтобы из него вышли пузырьки воздуха. Не встряхивайте флакон.
6. Визуально оцените концентрат на наличие твердых частиц и изменение цвета. Приготовленный концентрат должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого цвета и без видимых частиц. Утилизируйте флаконы с концентратом, содержащим видимые частицы, или с измененным цветом.

Приготовление восстановленного раствора для инфузии

7. Наберите рассчитанное количество концентрата из флакона (флаконов) и введите его в пакет для инфузий.
8. Энфортумаб ведотин следует разводить 50 мг/мл (5%) раствором декстрозы, 9 мг/мл (0,9%) раствором натрия хлорида или раствором Рингер-лактат для инъекций. Пакет для инфузий должен вмещать достаточное количество растворителя для достижения конечной концентрации энфортумаба ведотина от 0,3 до 4 мг/мл.

Восстановленный раствор энфортумаба ведотина совместим с пакетами для внутривенной инфузии, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ), этилвинилацетата, полиолефинов, таких как полипропилен (ПП), или флаконами для внутривенного введения, изготовленными из полиэтилена (ПЭ), модифицированного полиэтилентерефталатгликоля и инфузионными системами, состоящими из ПВХ с пластификатором (бис(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ) или трис(2-этилгексил)тримеллитат (ТОТМ)), а также ПЭ и фильтрующими мембранами (размер пор: 0,2–1,2 мкм), изготовленными из полиэфирсульфона, поливинилидендифторида или смешанных эфиров целлюлозы.

9. Перемешайте восстановленный раствор, осторожно переворачивая пакет для инфузий.
Не встряхивайте пакет для инфузий.
10. Перед введением визуально оцените раствор в пакете для инфузий на наличие твердых частиц и изменение цвета. Восстановленный раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого цвета и без видимых частиц. Не используйте пакеты для инфузий с раствором, содержащим видимые частицы, или с измененным цветом.
11. Утилизируйте неиспользованный концентрат, оставшийся в однодозовых флаконах.

Введение

12. Вводите препарат в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Не вводите внутривенно струйно или болюсно.

Несовместимости восстановленного раствора с закрытой системой для инфузии, состоящей из акрилонитрилбутадиенстирола (АБС), акрила, активированного угля, этиленпропилендиенового мономера, метакрилата АБС, поликарбоната, полиизопрена, полиоксиметилена, ПП, силикона, нержавеющей стали, термопластичного эластомера, не наблюдали.

13. Не вводите одновременно другие лекарственные препараты с помощью той же инфузионной системы.
14. Во время введения рекомендуется использовать проточные фильтры или шприцевые фильтры (размер пор: 0,2–1,2 мкм, рекомендуемые материалы: полиэфирсульфон, поливинилидендифторид, смешанные эфиры целлюлозы).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден (Нидерланды)

“Astellas Pharma Europe B.V.”, the Netherlands

Sylviusweg 62, 2333 VE, Leiden (Netherlands)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Беларусь)

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва

Адрес: 109147, г. Москва, ул. Марксистская, д. 16

Тел.: +7 (495) 737-07-56 (доб. 8)

Факс: +7 (495) 737-07-67

Эл. почта: Pharmacovigilance.RU@astellas.com

Республика Казахстан

ТОО «Астеллас Фарма»

Адрес: 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10

Тел./Факс: +7 727 311 13/88/89/90

Эл. почта: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№ (002568)- (РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20 июня 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Общая характеристика лекарственного препарата Падцев Онко доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.