

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 20 mg enfortumabu vedotinu.

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 30 mg enfortumabu vedotinu.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 10 mg enfortumabu vedotinu.

Enfortumab vedotin se skládá z plně humánní monoklonální protilátky IgG1 typu kappa konjugované s látkou narušující mikrotubuly monomethyl auristatinem E (MMAE) pomocí proteázou štěpitelného valin-citrulin maleimidokaproylového linkeru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Svalovinu infiltrující karcinom močového měchýře (MIBC; *muscle invasive bladder cancer*)

Přípravek Padcev je v kombinaci s pembrolizumabem indikován jako neoadjuvantní léčba a následně po radikální cystektomii k pokračování jako adjuvantní léčba u dospělých pacientů s resekovatelným, svalovinu infiltrujícím karcinomem močového měchýře (MIBC), kteří nejsou způsobilí k chemoterapeutické léčbě obsahující cisplatinu.

Neresekovatelný nebo metastazující uroteliální karcinom

Přípravek Padcev je v kombinaci s pembrolizumabem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří jsou způsobilí k podstoupení chemoterapie obsahující platinu.

Lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom

Přípravek Padcev je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a léčbu inhibitory receptoru 1 programované buněčné smrti nebo inhibitory ligandu 1 programované buněčné smrti (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Padcev má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorové léčby. Před zahájením léčby zajistěte dobrý žilní přístup (viz bod 4.4).

Dávkování

Tabulka 1. Doporučená dávka pro enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem*

Indikace	Doporučená dávka enfortumabu vedotinu	Délka trvání léčby
Neoadjuvantní a adjuvantní léčba svalovinu infiltrujícího karcinomu močového měchýře (MIBC)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (až do maxima 125 mg pro pacienty ≥ 100 kg) 1. a 8. den 21denního cyklu.	<u>Pacienti nezpůsobí k podání cisplatinu</u> Neoadjuvantní: 3 cykly nebo do progresu onemocnění, která znemožní provedení radikální cystektomie s kurativním záměrem, nebo do výskytu nepřijatelné toxicity. Adjuvantní: 6 cyklů nebo do recidivy onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.
Neresekovatelný nebo metastazující uroteliální karcinom	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (až do maxima 125 mg pro pacienty ≥ 100 kg) 1. a 8. den 21denního cyklu.	Do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

*Pacientům má být pembrolizumab podáván po enfortumabu vedotinu, pokud je podáván ve stejný den. Další informace o dávkování pembrolizumabu naleznete v SmPC pembrolizumabu.

Tabulka 2. Doporučená dávka pro enfortumab vedotin v monoterapii

Indikace	Doporučená dávka enfortumabu vedotinu	Délka trvání léčby
Lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (až do maxima 125 mg pro pacienty ≥ 100 kg) 1., 8. a 15. den 28denního cyklu.	Do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Tabulka 3. Doporučené snížení dávky enfortumabu vedotinu pro nežádoucí účinky

Schéma snížení dávky	Úroveň dávky
Počáteční dávka	1,25 mg/kg až 125 mg
První snížení dávky	1,0 mg/kg až 100 mg
Druhé snížení dávky	0,75 mg/kg až 75 mg
Třetí snížení dávky	0,5 mg/kg až 50 mg

*Modifikace dávky***Tabulka 4. Přerušování dávky, snížení dávky a vysazení enfortumabu vedotinu**

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Modifikace dávky*
Kožní reakce	Podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo bulózní léze	Ihned přerušete podávání a předejte pacienta do specializované péče.
	Potvrzený SJS nebo TEN stupně 4 nebo opakující se onemocnění stupně 3	Trvale ukončete léčbu.
	Zhoršení stupně 2 Stupeň 2 s horečkou Stupeň 3	- Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1. - Zvažte předání do specializované péče. - Léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky nebo zvažte snížení dávky o jednu úroveň (viz tabulka 3).
Hyperglykemie	Glykemie $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	- Přerušete podávání, dokud se zvýšená glykemie nezlepší na hodnotu $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). - Léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky.
	Stupeň 2	Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1, poté léčbu znovu

Pneumonitida / intersticiální plicní proces (IPP)		zahajte ve stejné dávce nebo zvažte snížení dávky o jednu úroveň (viz tabulka 3).
	Stupeň ≥ 3	Trvale ukončete léčbu.
Periferní neuropatie	Stupeň 2	• Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1. • Při prvním výskytu léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky. • Při recidivě přerušete podávání, dokud nebude stupeň ≤ 1, poté léčbu znovu zahajte dávkou sníženou o jednu úroveň (viz tabulka 3).
	Stupeň ≥ 3	Trvale ukončete léčbu.

*Toxicita byla odstupňována podle dokumentu Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) (Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky, (NCI-CTCAE verze 5.0)), společnosti National Cancer Institute (Národní onkologický institut), kde stupeň 1 je lehký, stupeň 2 je středně těžký, stupeň 3 je těžký, stupeň 4 je život ohrožující.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou [clearance kreatininu (CrCl) > 60 – 90 ml/min], středně těžkou (CrCl 30 – 60 ml/min) nebo těžkou (CrCl 15 – <30 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Enfortumab vedotin nebyl hodnocen u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění (CrCl < 15 ml/min) (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky [celkový bilirubin 1 až $1,5 \times$ horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN) a jakékoliv hodnoty AST nebo celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN]. Enfortumab vedotin byl hodnocen pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou a těžkou poruchou funkce jater. Očekává se, že porucha funkce jater zvýší systémovou expozici MMAE (cytotoxická látka), pacienty je proto třeba pečlivě sledovat kvůli možným nežádoucím účinkům. Vzhledem k nedostatečnému množství údajů o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater není konkrétní doporučení pro dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití enfortumabu vedotinu v indikaci lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu a MIBC u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Padcev je určen k intravenóznímu podání. Doporučená dávka musí být podána intravenózní infuzí během 30 minut. Enfortumab vedotin nesmí být podán jako intravenózní push (podání rychlým vstříknutím do žíly) nebo jako bolusová injekce.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, musí být přehledně zaznamenán název podaného přípravku a číslo šarže.

Kožní reakce

Kožní reakce jsou spojeny s enfortumabem vedotinem jako výsledek vazby enfortumabu vedotinu k nektinu-4 exprimovanému v kůži. Horečka a chřipce podobné symptomy mohou být prvotními příznaky závažné kožní reakce, pokud k nim dojde, je třeba pacienta sledovat.

U enfortumabu vedotinu byly hlášeny lehké až středně těžké kožní reakce, převážně makulopapulózní vyrážka. Intenzita výskytu kožních nežádoucích účinků byla vyšší, pokud byl enfortumab vedotin podáván v kombinaci s pembrolizumabem, než když byl enfortumab vedotin podáván v monoterapii (viz bod 4.8). U pacientů léčených enfortumabem vedotinem se také převážně během prvního cyklu léčby objevily těžké kožní nežádoucí účinky včetně SJS a TEN vedoucí k úmrtí.

Kožní reakce se musí u pacientů sledovat od prvního cyklu a během celé léčby. U lehkých až středně těžkých kožních reakcí lze zvážit vhodnou léčbu např. topickými kortikosteroidy a antihistaminiky. U podezření na SJS nebo TEN nebo v případě výskytu bulózních lézí ihned přerušte léčbu a odešlete pacienta do specializované péče; histologické potvrzení včetně zvážení opakovaných biopsií je zásadní pro včasné rozpoznání vzhledem k tomu, že diagnóza a zásah mohou zlepšit prognózu. U potvrzeného SJS nebo TEN stupně 4 nebo opakujících se kožních reakcí stupně 3 trvale ukončete léčbu přípravkem Padcev. U kožních reakcí při zhoršení stupně 2, stupně 2 s horečkou nebo stupně 3 má být léčba přerušena až do dosažení stupně ≤ 1 a musí být zvážena specializovaná péče. Léčbu je třeba obnovit na stejné dávce nebo zvážit snížení dávky o jednu úroveň (viz bod 4.2).

Pneumonitida/IPP

U pacientů léčených enfortumabem vedotinem se vyskytly případy závažné, život ohrožující nebo fatální pneumonitidy/IPP. Intenzita výskytu pneumonitidy/IPP, včetně závažných příhod, byla vyšší pokud byl enfortumab vedotin podáván v kombinaci s pembrolizumabem ve srovnání s enfortumabem vedotinem v monoterapii (viz bod 4.8).

Sledujte u pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy/IPP, jako jsou hypoxie, kašel, dyspnoe nebo intersticiální infiltráty na radiologických vyšetřeních. Při výskytu nežádoucích příhod se stupněm závažnosti ≥ 2 je třeba podat kortikosteroidy (např. počáteční dávka prednisonu 1-2 mg/kg/den nebo jiný odpovídající kortikosteroid a následně snižovat dávku).

Při výskytu pneumonitidy/IPP stupně 2 přerušete podávání přípravku Padcev a zvažte snížení dávky. Při výskytu pneumonitidy/IPP stupně ≥ 3 trvale ukončete léčbu přípravkem Padcev (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

U pacientů s již existujícím diabetem mellitem léčených enfortumabem vedotinem i u pacientů, kteří toto onemocnění před léčbou neměli, se vyskytla hyperglykemie a diabetická ketoacidóza, včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). Hyperglykemie se vyskytovala častěji u pacientů s již existující hyperglykemií nebo vysokým indexem tělesné hmotnosti ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pacienti s výchozí hodnotou $\text{HbA1c} \geq 8 \%$ byli z klinických studií vyloučeni. Hladiny glykemie se musí sledovat před podáním dávky a pravidelně v průběhu léčby, jak je klinicky indikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo hyperglykemií či u pacientů s rizikem těchto stavů. Pokud je glykemie zvýšena na hodnotu $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), musí být léčba přípravkem Padcev přerušena a vhodně léčena, dokud nebude hodnota glykemie $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) (viz bod 4.2).

Závažné infekce a oportunní infekce

U pacientů léčených přípravkem Padcev byly hlášeny závažné infekce, jako je sepse nebo pneumonie (včetně fatálních následků) a oportunní infekce jako mykotické infekce. Pacienti mají být během léčby pečlivě sledováni vzhledem k možnosti vzniku závažných a oportunních infekcí.

Periferní neuropatie

Během léčby enfortumabem vedotinem se vyskytla periferní neuropatie, převážně periferní senzorická neuropatie, a zahrnovala i reakce stupně ≥ 3 (viz bod 4.8). Pacienti s již existující periferní neuropatií stupně ≥ 2 byli z klinických studií vyloučeni. Příznaky nové nebo zhoršující se periferní neuropatie je třeba u pacientů sledovat, protože u těchto pacientů může být zapotřebí odložit dávku, snížit dávku nebo ukončit podávání enfortumabu vedotinu (viz tabulka 3). V případě periferní neuropatie stupně ≥ 3 musí být léčba přípravkem Padcev trvale ukončena (viz bod 4.2).

Oční poruchy

Oční poruchy, převážně suché oko, se objevily u pacientů léčených enfortumabem vedotinem (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat kvůli výskytu očních onemocnění. Kvůli profylaxi suchého oka zvažte použití umělých slz, a pokud příznaky očního onemocnění neodeznějí nebo se zhorší, zvažte odeslání pacienta na oftalmologické vyšetření.

Extravazace v místě infuze

Po podání enfortumabu vedotinu byla při výskytu extravazace pozorována poranění kůže a měkkých tkání (viz bod 4.8). Před zahájením podávání přípravku Padcev zajistěte dobrý žilní přístup a během podání sledujte oblast z hlediska možné extravazace v místě infuze. Pokud dojde k extravazaci, zastavte podávání infuze a sledujte, zda se neobjeví nežádoucí účinky.

Embryofetální toxicita a antikoncepce

Těhotné ženy musí být informovány o možném riziku pro plod (viz body 4.6 a 5.3). Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby podstoupily těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby

enfortumabem vedotinem a používaly účinnou antikoncepci během léčby a po dobu minimálně 6 měsíců po ukončení léčby. Mužům léčeným enfortumabem vedotinem se doporučuje, aby během léčby a po dobu nejméně 4 měsíců po podání poslední dávky přípravku Padcev nepočali dítě.

Informační balíček pro pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Padcev, včetně kombinované léčby s pembrolizumabem. Pacient musí s každým předpisem obdržet příbalovou informaci a kartu pacienta.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie lékových interakcí enfortumabu vedotinu nebyly provedeny. Při souběžném podávání enfortumabu vedotinu a léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4 (substráty) není žádné klinicky relevantní riziko vzniku farmakokinetických interakcí (viz bod 5.2).

Účinky dalších léčivých přípravků na enfortumab vedotin

Inhibitory, substráty nebo induktory CYP3A4

Na základě fyziologicky založeného farmakokinetického modelování (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) se předpokládá, že souběžné podávání enfortumabu vedotinu s ketokonazolem (kombinovaným inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A) v malé míře zvýší C_{max} a AUC nekonjugovaného MMAE, bez změny expozice ADC. V případě souběžné léčby inhibitory CYP3A4 se doporučuje opatrnost. Pacienti, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol), mají být pečlivě sledováni kvůli příznakům toxicity.

Nepředpokládá se, že by podávání nekonjugovaného MMAE mělo vliv na AUC současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4 (např. midazolam).

Podávání silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) může středně silně snížit expozici nekonjugovaného MMAE (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku se doporučuje podstoupit těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby. Ženám ve fertilním věku se doporučuje během léčby a po dobu minimálně 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Mužům léčeným enfortumabem vedotinem se doporučuje, aby během léčby a po dobu nejméně 4 měsíců po podání poslední dávky přípravku Padcev nepočali dítě.

Těhotenství

Na základě zjištění ze studií na zvířatech může přípravek Padcev způsobit poškození plodu, je-li podán těhotným ženám. Studie embryofetálního vývoje u samic potkanů prokázaly, že intravenózní podávání enfortumabu vedotinu vedlo ke sníženému počtu životaschopných plodů, snížené velikosti vrhu a zvýšenému počtu časných resorpcí (viz bod 5.3). Podávání přípravku Padcev se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se enfortumab vedotin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Padcev a po dobu minimálně 6 měsíců po poslední dávce ukončeno.

Fertilita

U potkanů vedlo podávání enfortumabu vedotinu v opakovaných dávkách k testikulární toxicitě a může změnit plodnost samců. Bylo prokázáno, že MMAE má aneugenní vlastnosti (viz bod 5.3). Mužům léčeným tímto přípravkem se proto doporučuje před léčbou nechat zmrazit a uložit vzorky spermatu. Nejsou k dispozici údaje týkající se účinku přípravku Padcev na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Padcev nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem

Před zahájením léčby enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem, je třeba si prostudovat souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro pembrolizumab.

Svalovinu infiltrující karcinom močového měchýře

Bezpečnost enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem byla hodnocena u 167 pacientů, kterým byla podána alespoň jedna dávka enfortumabu vedotinu 1,25 mg/kg v kombinaci s pembrolizumabem ve studii fáze 3 (EV-303) (viz tabulka 5). Medián podávání enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem byl 6,3 měsíce (v rozsahu: 0,03 až 19,7 měsíce). Medián podávání samotného enfortumabu vedotinu byl 5,5 měsíce (v rozsahu: 0,03 až 14,1 měsíce).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s podáváním enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem patřily pruritus (47,3 %), alopecie (34,7 %), průjem (34,1 %), únava (32,3 %), anémie (30,5 %), snížená chuť k jídlu (28,1 %), dysgeuzie (28,1 %), nauzea (25,7 %), vyrážka (25,1 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (24 %), snížení tělesné hmotnosti (19,8 %), zvýšená alaninaminotransferáza (19,2 %), makulopapulózní vyrážka (16,2 %), suchá kůže (15 %), hypotyreóza (14,4 %), periferní senzorická neuropatie (13,8 %), hyperglykemie (12,6 %) a periferní neuropatie (10,2 %).

Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem (≥ 2 %) byl průjem (2,4 %). Celkem 41 % pacientů trvale ukončilo léčbu enfortumabem vedotinem kvůli nežádoucím účinkům; nejčastějším nežádoucím účinkem (≥ 2 %) vedoucím k ukončení léčby byla periferní senzorická neuropatie (2,4 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení podávání enfortumabu vedotinu se vyskytly u 44 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 %) vedoucími k přerušení léčby byly průjem (4,2 %), vyrážka (4,2 %), neutropenie (3,6 %), únava (3 %), hyperglykemie (3 %) a pruritus (2,4 %).

Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky enfortumabu vedotinu se vyskytly u 17 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 %) vedoucími ke snížení dávky byly vyrážka (2,4 %) a snížení tělesné hmotnosti (2,4 %).

Neřešitelný nebo metastazující uroteriální karcinom

Bezpečnost enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem byla hodnocena u 564 pacientů, kterým byla podána alespoň jedna dávka enfortumabu vedotinu 1,25 mg/kg v kombinaci s pembrolizumabem v jedné studii fáze 2 (EV-103) a jedné studii fáze 3 (EV-302) (viz tabulka 5). Medián podávání enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem byl 9,4 měsíce (v rozsahu: 0,3 až 34,4 měsíce).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s podáváním enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem patřily periferní senzorická neuropatie (53,4 %), pruritus (41,1 %), únava (40,4 %), průjem (39,2 %), alopecie (38,5 %), makulopapulózní vyrážka (36 %), snížení tělesné hmotnosti (36 %), snížená chuť k jídlu (33,9 %), nauzea (28,4 %), anémie (25,7 %), dysgeuzie (24,3 %), suchá kůže (18,1 %), zvýšená alaninaminotransferáza (16,8 %), hyperglykemie (16,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (15,4 %), suché oko (14,4 %), zvracení (13,3 %), makulózní vyrážka (11,3 %), hypotyreóza (10,5 %) a neutropenie (10,1 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly průjem (3 %) a pneumonitida (2,3 %). Celkem 36 % pacientů trvale ukončilo léčbu enfortumabem vedotinem kvůli nežádoucím účinkům; nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 %) vedoucími k ukončení léčby byly periferní senzorická neuropatie (12,2 %) a makulopapulózní vyrážka (2 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení podávání enfortumabu vedotinu se vyskytly u 72 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 %) vedoucími k přerušení léčby byly periferní senzorická neuropatie (17 %), makulopapulózní vyrážka (6,9 %), průjem (4,8 %), únava (3,7 %), pneumonitida (3,7 %), hyperglykemie (3,4 %), neutropenie (3,2 %), zvýšená alaninaminotransferáza (3 %), pruritus (2,3 %) a anémie (2 %).

Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky enfortumabu vedotinu se vyskytly u 42,4 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 %) vedoucími ke snížení dávky byly periferní senzorická neuropatie (9,9 %), makulopapulózní vyrážka (6,4 %), únava (3,2 %), průjem (2,3 %) a neutropenie (2,1 %).

Enfortumab vedotin v monoterapii

Bezpečnost enfortumabu vedotinu v monoterapii byla hodnocena u 793 pacientů, kterým byla podána alespoň jedna dávka enfortumabu vedotinu 1,25 mg/kg ve dvou studiích fáze 1 (EV-101 a EV-102), třech studiích fáze 2 (EV-103, EV-201 a EV-203) a jedné studii fáze 3 (EV-301) (viz tabulka 5). Medián podávání enfortumabu vedotinu byl 4,7 měsíce (v rozsahu: 0,3 až 55,7 měsíce).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s enfortumabem vedotinem patřily alopecie (47,7 %), snížená chuť k jídlu (47,2 %), únava (46,8 %), průjem (39,1 %), periferní senzorická neuropatie (38,5 %), nauzea (37,8 %), pruritus (33,4 %), dysgeuzie (30,4 %), anémie (29,1 %), snížení tělesné hmotnosti (25,2 %), makulopapulózní vyrážka (23,6 %), suchá kůže (21,8 %), zvracení (18,7 %),

zvýšená aspartátaminotransferáza (17 %), hyperglykemie (14,9 %), suché oko (12,7 %), zvýšená alaninaminotrasferáza (12,7 %) a vyrážka (11,6 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly průjem (2,1 %) a hyperglykemie (2,1 %). Celkem 21 % pacientů trvale ukončilo léčbu enfortumabem vedotinem kvůli nežádoucím účinkům; nejčastějším nežádoucím účinkem (≥ 2 %) vedoucím k přerušení dávky byla periferní senzorická neuropatie (4,8 %). Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení dávky se vyskytly u 62 % pacientů; nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) vedoucími k přerušení dávky byla periferní senzorická neuropatie (14,8 %), únava (7,4 %), makulopapulózní vyrážka (4 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (3,4 %), zvýšení alaninaminotransferázy (3,2 %), anémie (3,2 %), hyperglykémie (3,2 %), snížený počet neutrofilů (3 %), průjem (2,8 %), vyrážka (2,4 %) a periferní motorická neuropatie (2,1 %). Třicet osm procent pacientů požadovalo snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků; nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) vedoucími ke snížení dávky byla periferní senzorická neuropatie (10,3 %), únava (5,3 %), makulopapulózní vyrážka (4,2 %) a snížená chuť k jídlu (2,1 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s enfortumabem vedotinem v monoterapii nebo v kombinaci s pembrolizumabem, nebo hlášené po uvedení enfortumabu vedotinu na trh jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky u pacientů léčených enfortumabem vedotinem

Frekvence	Monoterapie	V kombinaci s pembrolizumabem
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce močových cest	Infekce močových cest
Časté	Sepse, pneumonie	Sepse, pneumonie
Není známo ¹	Mykotické infekce	Mykotické infekce
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Anémie	Anémie
Časté	Trombocytopenie, leukopenie	Trombocytopenie, leukopenie
Není známo ¹	Neutropenie, febrilní neutropenie, snížený počet neutrofilů	Neutropenie, febrilní neutropenie, snížený počet neutrofilů
Endokrinní poruchy		
Velmi časté		Hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Hyperglykemie, snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie, snížená chuť k jídlu
Není známo ¹	Diabetická ketoacidóza	Diabetická ketoacidóza
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Periferní senzorická neuropatie, dysgeuzie	Periferní senzorická neuropatie, dysgeuzie
Časté	Periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, parestezie, hypestezie, porucha chůze, svalová slabost	Periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, parestezie, hypestezie, porucha chůze, svalová slabost, neurotoxicita
Méně časté	Demyelinizační polyneuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita, motorická dysfunkce, dysestezie, svalová atrofie, neuralgie, obrna nervus peroneus, ztráta senzitivity, pocit pálení kůže, pálivý pocit	Dysestezie, polyneuropatie, myasthenia gravis, neuralgie, obrna nervus peroneus, pocit pálení kůže
Poruchy oka		
Velmi časté	Suché oko	Suché oko
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Časté	Pneumonitida/IPP ²	Pneumonitida/IPP ²
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Průjem, zvracení, nauzea	Průjem, zvracení, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Alopecie, pruritus, vyrážka, makulopapulózní vyrážka, suchá kůže	Alopecie, pruritus, makulopapulózní vyrážka, suchá kůže

Frekvence	Monoterapie	V kombinaci s pembrolizumabem
Časté	Polékový kožní výsev, kožní exfoliace, konjunktivitida, bulózní dermatitida, puchýř, stomatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, ekzém, erytém, erytematózní vyrážka, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, vezikulózní vyrážka	Vyrážka, kožní exfoliace, konjunktivitida, bulózní dermatitida, puchýř, stomatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, ekzém, erytém, erytematózní vyrážka, makulární vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, vezikulózní vyrážka, dermatitida
Méně časté	Generalizovaná exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, exfoliativní vyrážka, pemfigoid, makulovezikulózní vyrážka, dermatitida, alergická dermatitida, kontaktní dermatitida, intertrigo, podráždění kůže, varikózní ekzém (stasis dermatitis), krvavý puchýř	Polékový kožní výsev, generalizovaná exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, exfoliativní vyrážka, pemfigoid, alergická dermatitida, kontaktní dermatitida, intertrigo, podráždění kůže, varikózní ekzém (stasis dermatitis)
Není známo ¹	Toxická epidermální nekrolýza, hyperpigmentace kůže, změna barvy kůže, porucha pigmentace, Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekróza, symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém	Toxická epidermální nekrolýza, hyperpigmentace kůže, změna barvy kůže, porucha pigmentace, Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekroza, symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Méně časté		Myozitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Únava	Únava
Časté	Extravazace v místě infuze	Extravazace v místě infuze
Vyšetření		
Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, snížení tělesné hmotnosti	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, snížení tělesné hmotnosti
Časté		Zvýšená lipáza
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Časté	Reakce související s infuzí	Reakce související s infuzí

¹Na základě globálních zkušeností po uvedení přípravku na trh.

²Zahrnuje: syndrom akutní respirační tísně, autoimunitní plicní onemocnění, imunitně zprostředkované plicní onemocnění, intersticiální plicní onemocnění, plicní opacity, organizující se pneumonie, pneumonitidu, plicní fibrózu, plicní toxicitu, plicní sarkoidózu a sarkoidózu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

Imunogenita na enfortumab vedotin byla testována po podání enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem u celkem 159 pacientů k léčbě MIBC; u 3 pacientů byla při zahájení léčby potvrzena pozitivita na ADA (anti-drug antibodies, protilátky proti léčivu), a z pacientů, kteří byli při zahájení léčby negativní (n = 156), byli celkem 2 (1,3 %) pozitivní po zahájení léčby.

Imunogenita na enfortumab vedotin byla testována po podání enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem u celkem 490 pacientů k léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího

urotelálního karcinomu; u 24 pacientů byla při zahájení léčby potvrzena pozitivita na ADA a z pacientů, kteří byli při zahájení léčby negativní (n = 466), bylo celkem 14 (3 %) pozitivních po zahájení léčby.

Imunogenita na enfortumab vedotin 1,25 mg/kg v monoterapii byla testována u celkem 697 pacientů; u 16 pacientů byla při zahájení léčby potvrzena pozitivita na protilátky proti léčivu (anti-drug antibody, ADA), a z pacientů, kteří byli při zahájení léčby negativní (n = 681), bylo celkem 24 (3,5 %) pozitivních po zahájení léčby.

Výskyt tvorby protilátek proti enfortumabu vedotinu během léčby byl při hodnocení po podání enfortumabu vedotinu v monoterapii a v kombinaci s pembrolizumabem konzistentní.

Vzhledem k omezenému počtu pacientů s protilátkami proti přípravku Padcev nelze vyvodit žádné závěry týkající se možného vlivu imunogenity na účinnost, bezpečnost nebo farmakokinetiku.

Kožní reakce

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem se kožní reakce vyskytly u 89 % (648) ze 731 pacientů a většina těchto kožních reakcí zahrnovala makulopapulózní vyrážku, makulární vyrážku, vyrážku a papulózní vyrážku. Těžké (stupně 3 nebo 4) kožní reakce se vyskytly u 19 % (135) pacientů (stupeň 3: 17 %, stupeň 4: 2 %). Fatální příhoda toxické epidermální nekrolýzy se vyskytla u jednoho pacienta. Medián doby do výskytu těžkých kožních reakcí byl 1,6 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 17,2 měsíce). U 76 % pacientů, u kterých se objevily kožní reakce a u kterých byly k dispozici údaje o jejich vymizení (n = 496), došlo v době posledního hodnocení k úplnému vymizení příznaků, u 16 % došlo k částečnému vymizení a u 8 % ke zlepšení nedošlo. Ze 24 % pacientů s reziduálními kožními reakcemi při posledním hodnocení mělo 25 % příhody stupně ≥ 2 .

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v monoterapii se kožní reakce vyskytly u 57 % (452) z 793 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. Závažné (stupně 3 nebo 4) kožní reakce se vyskytly u 14 % (108) pacientů a většina těchto reakcí zahrnovala makulopapulózní vyrážku, stomatitidu, erytematózní vyrážku, vyrážku nebo polékový kožní výsev. Medián doby do výskytu závažných kožních reakcí byl 0,7 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 8,2 měsíce). Závažné kožní reakce se vyskytly u 4,3 % (34) pacientů. U 61 % pacientů, u kterých se objevily kožní reakce a u kterých byly k dispozici údaje o jejich vymizení (n = 366), došlo v době posledního hodnocení k úplnému vymizení příznaků, u 24 % došlo k částečnému vymizení a u 15 % ke zlepšení nedošlo. Z 39 % pacientů s reziduálními kožními reakcemi při posledním hodnocení mělo 38 % příhody stupně ≥ 2 .

Pneumonitida/IPP

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem se pneumonitida/IPP vyskytly u 9,4 % (69) z 731 pacientů. Těžká (stupeň 3 nebo 4) pneumonitida/IPP se vyskytly u 20 pacientů (stupeň 3: 2,3 %, stupeň 4: 0,4 %). Výskyt pneumonitidy/IPP vedl k ukončení podávání enfortumabu vedotinu u 2,1 % pacientů. Fatální příhoda pneumonitidy/IPP se vyskytla u tří pacientů. Medián doby do vzniku pneumonitidy/IPP jakéhokoli stupně byl 4,1 měsíce (v rozsahu: 0,3 až 26,2 měsíce).

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v monoterapii se pneumonitida / intersticiální plicní proces (IPP) vyskytly u 26 (3,3 %) z 793 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce

1,25 mg/kg. U méně než 1 % pacientů se vyskytla těžká (stupeň 3 nebo 4) pneumonitida / intersticiální plicní proces (stupeň 3: 0,5 %, stupeň 4: 0,3 %). Výskyt pneumonitidy/IPP vedl k ukončení podávání enfortumabu vedotinu u 0,5 % pacientů. V důsledku pneumonitidy / IPP nedošlo k žádnému úmrtí. Medián doby do vzniku pneumonitidy/IPP jakéhokoliv stupně byl 1,6 měsíce (rozsah: 0,1 až 43,0 měsíců) a medián trvání byl 1,6 měsíce (rozsah: 0,1 až 43,0 měsíců). Z 26 pacientů, u kterých se pneumonitida/IPP vyskytly, došlo u 8 (30,8 %) k ústupu symptomů.

Hyperglykemie

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v monoterapii se hyperglykemie (glykemie > 13,9 mmol/l) vyskytla u 17 % (133) z 793 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. Závažné příhody hyperglykemie se vyskytly u 2,5 % pacientů, u 7 % pacientů se rozvinula těžká (stupeň 3 nebo 4) hyperglykemie a u 0,3 % pacientů došlo k fatálním příhodám, jednou v důsledku hyperglykemie a podruhé v důsledku diabetické ketoacidózy. Výskyt hyperglykemie stupně 3–4 se souhlasně zvyšoval u pacientů s vyšším indexem tělesné hmotnosti a u pacientů s vyšší výchozí hladinou hemoglobinu A1C (HbA1c). Medián doby do vzniku hyperglykemie byl 0,5 měsíce (v rozsahu: 0 až 20,3 měsíce). U 66 % pacientů, u kterých se objevila hyperglykemie a u kterých byly k dispozici údaje o jejím vymizení (n = 106), došlo v době posledního hodnocení k úplnému vymizení příznaků, u 19 % došlo k částečnému vymizení a u 15 % ke zlepšení nedošlo. Ze 34 % pacientů s reziduální hyperglykemií při posledním hodnocení mělo 64 % příhody stupně ≥ 2 .

Periferní neuropatie

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v monoterapii se periferní neuropatie vyskytovala u 53 % (422) z 793 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. U pěti procent pacientů došlo k těžké (stupeň 3 nebo 4) periferní neuropatii zahrnující senzorické a motorické příhody. Medián doby do vzniku periferní neuropatie stupně ≥ 2 byl 5 měsíců (v rozsahu: 0,1 až 20,2 měsíce). U 14 % pacientů, u kterých se objevila neuropatie a u kterých byly k dispozici údaje o jejím vymizení (n = 340), došlo v době posledního hodnocení k úplnému ustoupení příznaků, u 46 % došlo k částečnému zlepšení a u 41 % ke zlepšení nedošlo. Z 86 % pacientů s reziduální neuropatií při posledním hodnocení mělo 51 % příhody stupně ≥ 2 .

Oční poruchy

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v monoterapii se u 30 % pacientů během léčby enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg vyskytl syndrom suchého oka. Léčba byla přerušena u 1,5 % pacientů a 0,1 % pacientů trvale ukončilo léčbu kvůli suchému oku. Těžký (stupeň 3) syndrom suchého oka se vyskytl pouze u 3 pacientů (0,4 %). Medián doby do vzniku suchého oka byl 1,7 měsíce (v rozsahu: 0 až 30,6 měsíce).

Zvláštní populace

Starší osoby

Enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem byl hodnocen u 202 pacientů ve věku < 65 let a 529 pacientů ve věku ≥ 65 let. Obecně byla frekvence nežádoucích příhod vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let, zejména u závažných nežádoucích příhod (58,8 %, resp. 40,1 %) a příhod stupně ≥ 3 (79,8 %, resp. 65,3 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování enfortumabem vedotinem neexistuje žádné antidotum. V případě předávkování musí být u pacienta pečlivě sledovány nežádoucí účinky a musí být podána podpůrná léčba dle potřeby s ohledem na poločas 3,6 dne (ADC) a 2,6 dne (MMAE).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FX13

Mechanismus účinku

Enfortumab vedotin je konjugát protilátky a léku (ADC) cílící na nektin-4, adhezni protein nacházející se na povrchu uroteliálních rakovinných buněk. Skládá se z plně humanizované monoklonální protilátky IgG1-kappa konjugované s látkou narušující mikrotubuly, MMAE, pomocí proteázou štěpitelného valin-citrulin maleimidokaproylového linkeru. Neklinické údaje naznačují, že protinádorová aktivita enfortumabu vedotinu je dána vazbou ADC na nektin-4 exprimující buňky následovanou internalizací komplexu ADC-nektin-4 a uvolněním MMAE pomocí proteolytického štěpení. Uvolnění MMAE narušuje mikrotubulární síť uvnitř buňky a následně navozuje zástavu buněčného cyklu, apoptózu a imunogenní buněčnou smrt. MMAE uvolněný z buněk zacílených enfortumabem vedotinem může difundovat do okolních buněk s nízkou expresí nektinu-4 a způsobit cytotoxickou buněčnou smrt. Kombinace enfortumabu vedotinu s inhibitory PD-1 vede ke zvýšené protinádorové aktivitě, což je v souladu s komplementárními mechanismy buněčné cytotoxicity indukované MMAE a indukce imunogenní buněčné smrti, společně se zvýšením regulace imunitní funkce inhibicí PD-1.

Elektrofyzilogie srdce

Na základě údajů EKG ze studie u pacientů s pokročilým uroteliálním karcinomem se při doporučené dávce 1,25 mg/kg enfortumabu vedotinu neprodloužil průměrný QTc interval v žádném klinicky relevantním rozsahu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem

Neoadjuvantní a adjuvantní léčba pacientů nezpůsobilých k podání cisplatiny se svalovinu infiltrujícím karcinomem močového měchýře (MIBC)

EV-303 (KEYNOTE-905)

Účinnost přípravku Padcev v kombinaci s pembrolizumabem jako neoadjuvantní léčba a následně po radikální cystektomii (RC) k pokračování jako adjuvantní léčba byla hodnocena ve studii EV-303 (KEYNOTE-905), otevřeně, randomizované, multicentrické studii fáze 3, do které byli zařazeni pacienti, kteří dostávali neoadjuvantní a adjuvantní enfortumab vedotin a pembrolizumab versus RC a disekce pánevních mizních uzlin (PLND). Mezi klíčová kritéria způsobilosti patřilo dosud neléčené MIBC stadia cT2-T4aN0M0 nebo cT1-T4aN1M0 u pacientů, kteří nebyli způsobilí k podstoupení chemoterapie na bázi cisplatiny nebo ji odmítli a byli způsobilí k provedení RC nebo PLND, bez ohledu na expresi PD-L1. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím systémovou terapii během 2 let léčby nebo se zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi byli nezpůsobilí.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k dostávání neoadjuvantního a adjuvantního enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem, neoadjuvantního a adjuvantního pembrolizumabu v monoterapii, nebo samotných RC a PLND. Testování hypotézy bylo aktualizováno tak, aby bylo upřednostněno porovnání ramene s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem oproti rameni se samotnými RC a PLND pro EFS (přežití bez příhody), randomizace do ramene s pembrolizumabem v monoterapii proto byla časně ukončena. Hodnocení účinnosti bylo založeno na porovnání mezi následujícími léčebnými rameny:

- Enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem (n = 170): Neoadjuvantní enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg jako intravenózní infuze během 30 minut 1. a 8. den a neoadjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg během 30 minut 1. den každého 3týdenního (21denního) cyklu po dobu 3 cyklů. Po RC a PLND adjuvantní enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg během 30 minut 1. a 8. den každého 3týdenního (21denního) cyklu po dobu 6 cyklů a adjuvantní pembrolizumab v dávce 200 mg během 30 minut 1. den každého 3týdenního (21denního) cyklu po dobu 14 cyklů.
- Samotné RC a PLND (n = 174).

Léčba pokračovala až do dokončení léčebného schématu, progresu onemocnění vylučující RC a PLND, nepodstoupení nebo odmítnutí RC a PLND, recidivy onemocnění v adjuvantní fázi nebo výskytu nepřijatelné toxicity. Posouzení stavu nádoru bylo provedeno na počátku studie, během 5 týdnů před RC a PLND a 6 týdnů po chirurgickém zákroku. Po RC a PLND bylo hodnocení stavu nádoru prováděno každých 12 týdnů po dobu 2 let a poté každých 24 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle stadia nádoru (T2N0 versus T3/T4aN0 versus T1-T4aN1), způsobilosti k podání cisplatiny (nezpůsobilí k podání cisplatiny versus způsobilí k podání cisplatiny, ale podání odmítli) a geografické oblasti (Spojené státy americké versus Evropská unie versus zbytek světa).

Medián věku byl 73 let (v rozsahu: 46 až 87 let); 78 % byli muži a 22 % byly ženy. Výchozí výkonnostní stav dle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG) byl u pacientů 0–1 (86 %) nebo 2 (14 %). Čtyřicet sedm procent pacientů mělo CPS ≥ 10 a 52 % pacientů CPS < 10 . Osmnáct procent mělo T2N0, 77 % T3/T4aN0 a 5 % T1-T4aN1. Čtyřicet jedna procent pacientů mělo clearance kreatininu při zahájení léčby ≥ 60 ml/min, 59 % mělo < 60 ml/min a zároveň ≥ 30 ml/min a 0,3 %

mělo < 30 ml/min. Devadesát jedna procent pacientů mělo histologii uroteliálního karcinomu, 4 % měla uroteliální karcinom s dlaždicovou diferenciací, 3 % měla uroteliální karcinom se žlázovou diferenciací a 2 % měla uroteliální karcinom s jinou variantou histologie.

V celkové populaci 149 (88 %) pacientů v rameni s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem a 156 (90 %) pacientů v rameni se samotnými RC a PLND podstoupilo RC a PLND. Z pacientů léčených enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem 100 pacientů zahájilo adjuvantní léčbu a 43 pacientů dokončilo všechny plánované cykly.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo přežití bez příhody (event-free survival, EFS) podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR). Sekundární cílové ukazatele účinnosti zahrnovaly celkové přežití (overall survival, OS) a patologickou kompletní odpověď (pathological complete response, pCR) podle zaslepeného nezávislého hodnocení patologie (BIPR).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení EFS, OS a pCR u pacientů léčených neoadjuvantním a adjuvantním enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem ve srovnání se samotnými RC a PLND. Medián sledování v této studii byl 18,5 měsíce (v rozsahu: 0,6 až 53,7 měsíce).

Tabulka 6 a obrázky 1 a 2 shrnují výsledky účinnosti pro studii EV-303.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ve studii EV-303

Cílový parametr	Padcev + pembrolizumab n = 170	Samotné RC + PLND n = 174
Přežití bez příhody ^a		
Počet (%) pacientů s příhodami	48 (28,2)	95 (54,6)
Medián v měsících (95% CI) ^b	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Poměr rizik ^c (95% CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Jednostranná p-hodnota ^d	< 0,0001	
Celkové přežití		
Počet (%) pacientů s příhodami	38 (22,4)	68 (39,1)
Medián v měsících (95% CI) ^b	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Poměr rizik ^c (95% CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
Jednostranná p-hodnota ^d	0,0002	
Patologická kompletní odpověď ^f		
Počet pacientů s pCR	97	15
Míra pCR (%) (95% CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Odhad rozdílu mezi léčebnými rameny (%) (95% CI) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
Jednostranná p-hodnota ^e	< 0,000001	

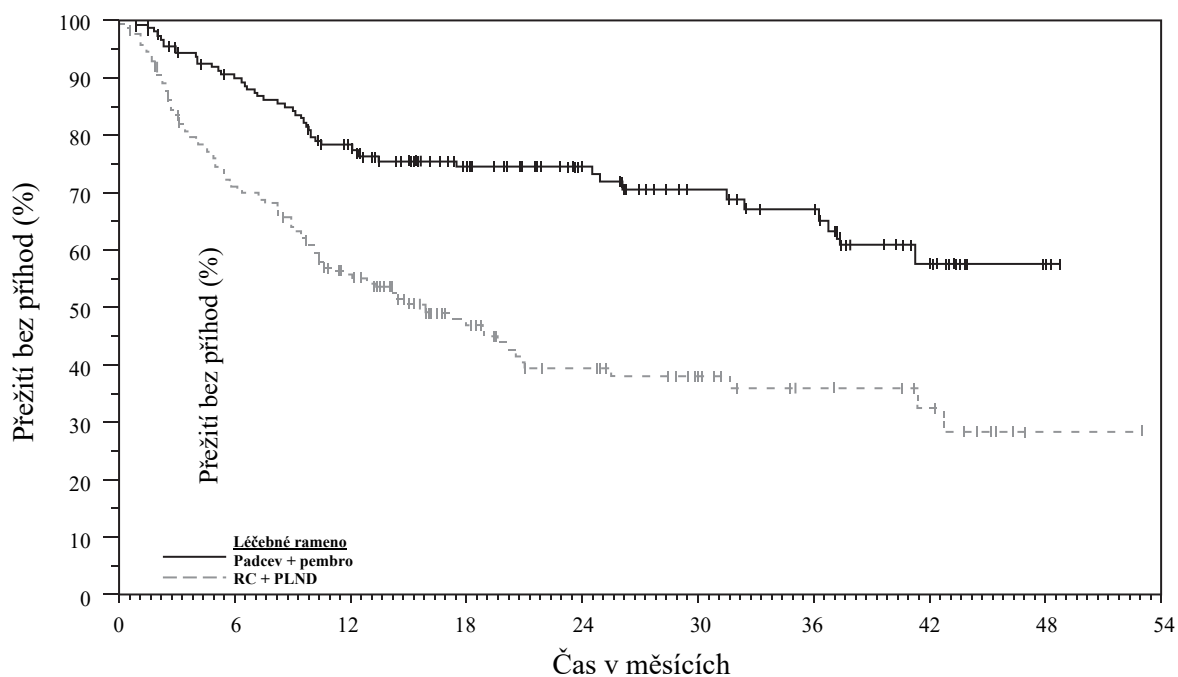
NR = nedosaženo.

- a. EFS je definováno jako doba od randomizace do výskytu kterékoli z následujících příhod: radiografická progresse onemocnění vylučující chirurgický zákrok s kurativním záměrem hodnocená podle BICR před RC + PLND; neprovedení chirurgického zákroku u účastníků s reziduálním onemocněním postihujícím svalovinu a přítomností jakéhokoli radiografického onemocnění; makroskopické reziduální onemocnění ponechané v době chirurgického zákroku (chirurg nebyl schopen dokončit chirurgický zákrok s kurativním záměrem z důvodu neresekovatelného nádoru nebo nově zjištěného metastazujícího onemocnění); lokální nebo vzdálená recidiva po RC + PLND hodnocená pomocí CT nebo MRI podle BICR a/nebo

biopsií – pokud biopsie není proveditelná z důvodu bezpečnosti účastníka, bude dostačující samotné CT/MRI; úmrtí z jakékoli příčiny.

- b. Na základě Kaplanových–Meierových odhadů.
- c. Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu s Efronovou metodou zpracování shod s léčbou jako kovariátou.
- d. Na základě stratifikovaného log-rank testu.
- e. Na základě stratifikované Miettinenovy a Nurminenovy metody.

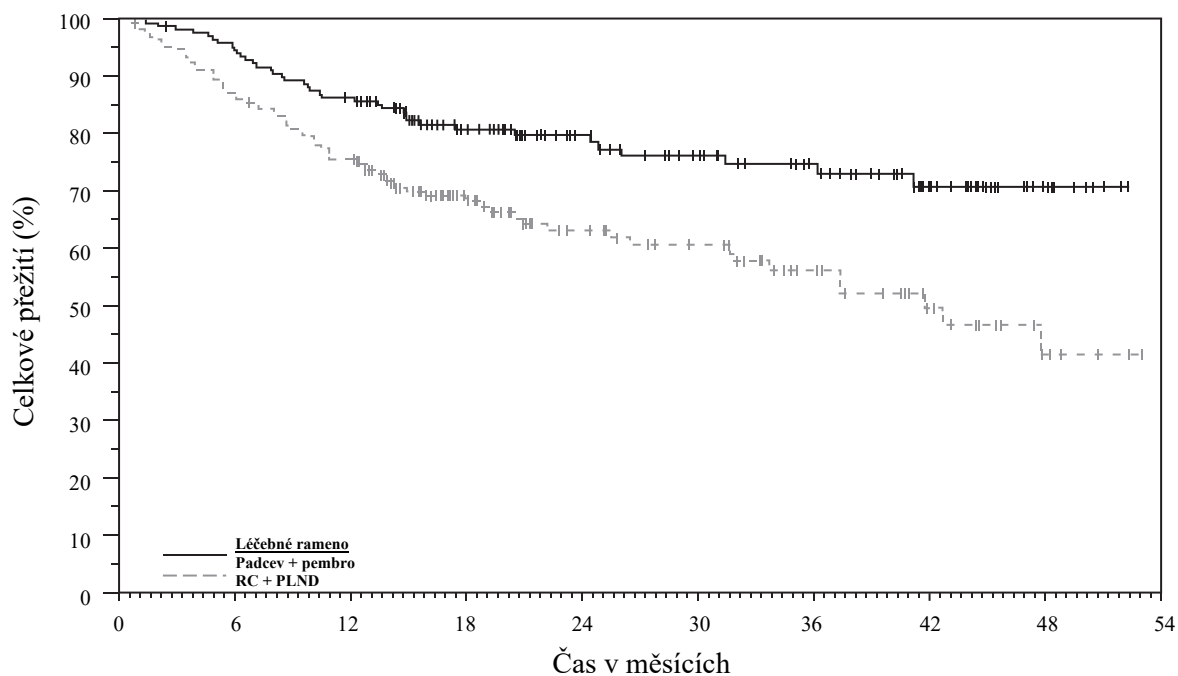
Obrázek 1. Kaplanův–Meierův graf přežití bez příhod, EV-303



Počet v riziku

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

Obrázek 2. Kaplanův–Meierův graf celkového přežití, EV-303



Počet v riziku

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

Dříve neléčený lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Účinnost přípravku Padcev v kombinaci s pembrolizumabem byla hodnocena ve studii EV-302 (KEYNOTE-A39), otevřené, randomizované, multicentrické studii fáze 3, do které bylo zařazeno 886 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří nepodstoupili žádnou předchozí systémovou terapii lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dostávali neoadjuvantní chemoterapii, nebo pacienti, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii po cystektomii, pokud k recidivě došlo > 12 měsíců od ukončení léčby. Pacienti byli považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou, pokud u nich platilo alespoň jedno z následujících kritérií: glomerulární filtrace (GFR) mezi 30–59 ml/min, výkonnostní stav podle ECOG ≥ 2 , ztráta sluchu stupně ≥ 2 nebo selhání srdce třídy III podle New York Heart Association (NYHA).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě buď enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem (rameno A), nebo gemcitabinem s chemoterapií na bázi platiny (cisplatina nebo karboplatina) (rameno B). Pacienti v rameni A dostávali enfortumab vedotin v dávce 1,25 mg/kg ve formě intravenózní infuze po dobu 30 minut 1. a 8. den 21denního cyklu, po níž následoval pembrolizumab v dávce 200 mg 1. den 21denního cyklu přibližně 30 minut po enfortumabu vedotinu. Pacienti v rameni B dostávali gemcitabin v dávce 1 000 mg/m² podávaný 1. a 8. den 21denního cyklu s cisplatinou v dávce 70 mg/m² nebo karboplatinou (AUC = 4,5 nebo 5 mg/ml/min podle místních pokynů) podávanou 1. den 21denního cyklu. V léčbě bylo pokračováno až do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo dokončení maximálního počtu cyklů léčby (chemoterapie – 6 cyklů; pembrolizumab – 35 cyklů; enfortumab vedotin – bez maximálního počtu cyklů).

Pacienti randomizovaní do ramene s gemcitabinem a chemoterapií na bázi platiny mohli dostávat udržovací imunoterapii (např. avelumab). Randomizace byla stratifikována podle způsobilosti k podání cisplatiny (způsobilí versus nezpůsobilí), exprese PD-L1 (CPS ≥ 10 versus CPS < 10) a přítomnosti metastáz v játrech (přítomné versus nepřítomné). Expres PD-L1 byla definována použitím soupravy PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Pacienti byli ze studie vyloučeni, pokud měli aktivní metastázy CNS, probíhající senzorickou nebo motorickou neuropatii $\geq$ stupně 2, nekontrolovaný diabetes definovaný jako hemoglobin A1C (HbA1c) ≥ 8 % nebo HbA1c ≥ 7 % se souvisejícími příznaky diabetu, autoimunitní onemocnění nebo zdravotní stav vyžadující imunosupresi, pneumonitidu nebo jiné formy intersticiálního plicního onemocnění.

Medián věku byl 69 let (v rozsahu: 22 až 91 let); 77 % byli muži a většina pacientů byli běloši (67 %) nebo Asijci (22 %). Výchozí výkonnostní stav dle ECOG byl u pacientů 0 (49 %), 1 (47 %) nebo 2 (3 %). Čtyřicet sedm procent pacientů mělo dokumentovanou výchozí hodnotu HbA1c < 5,7 %. Na počátku studie mělo 95 % pacientů metastazující uroteliální karcinom a 5 % pacientů mělo neresekovatelný uroteliální karcinom. Sedmdesát dva procent pacientů mělo před podáním léčby viscerální metastázy, včetně 22 % s jaterními metastázami. Osmdesát pět procent pacientů mělo histologii uroteliálního karcinomu (urothelial carcinoma, UC), 6 % mělo UC se smíšenou dlaždicovou diferenciací a 2 % měla UC se smíšenou jinou histologickou variantou. Čtyřicet šest procent pacientů nebylo způsobilých k léčbě cisplatinou a 54 % pacientů bylo způsobilých k léčbě cisplatinou v době randomizace. Z 877 testovaných pacientů, kteří měli tkáň hodnotitelnou na expresi PD-L1, mělo 58 %

pacientů nádory, které exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 10 , a 42 % pacientů mělo nádory, které exprimovaly PD-L1 s CPS < 10 . Medián sledování v této studii byl 17,3 měsíce (v rozsahu: 0,3 až 37,2 měsíce).

Primárními cílovými ukazateli účinnosti bylo celkové přežití (overall survival, OS) a přežití bez progresse (progression free survival, PFS) hodnocené podle BICR s použitím RECIST v 1.1. Sekundární cílové ukazatele účinnosti zahrnovaly míru objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) hodnocenou podle BICR s použitím RECIST v 1.1.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS, PFS a ORR u pacientů randomizovaných k léčbě enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem ve srovnání s gemcitabinem a chemoterapií na bázi platiny.

Tabulka 7 a obrázky 3 a 4 shrnují výsledky účinnosti pro studii EV-302.

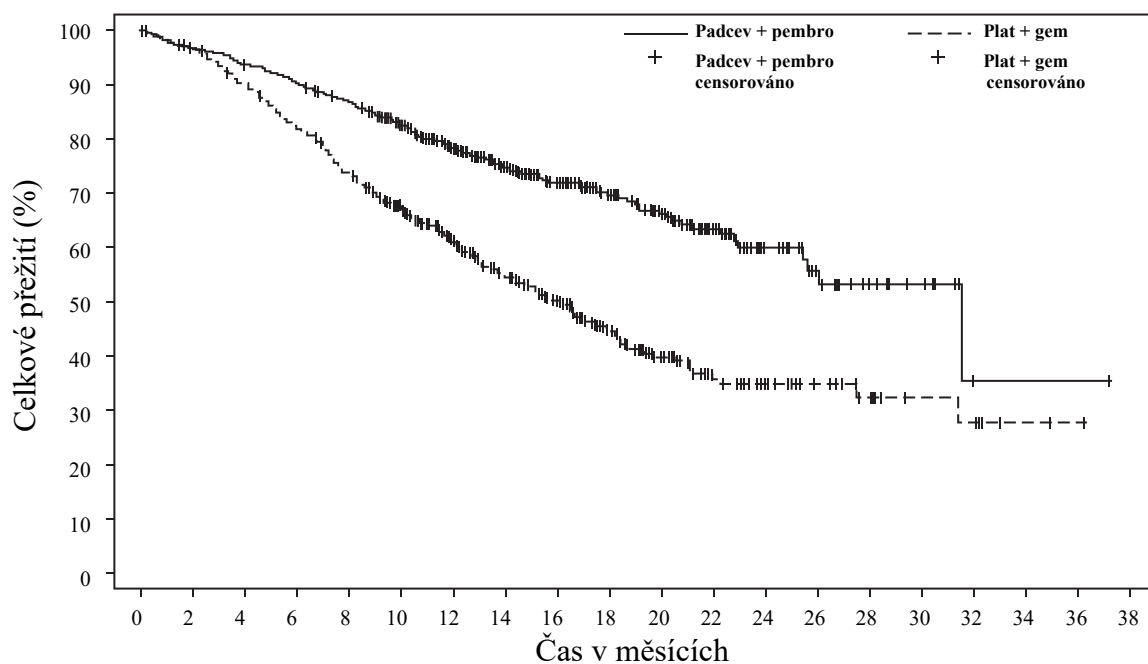
Tabulka 7. Výsledky účinnosti ve studii EV-302

Cílový parametr	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabin + platina n = 444
Celkové přežití		
Počet (%) pacientů s příhodami	133 (30,1)	226 (50,9)
Medián v měsících (95% CI) ^a	31,5 (25,4; –)	16,1 (13,9; 18,3)
Poměr rizik ^b (95% CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
Oboustranná p-hodnota ^c	< 0,00001	
Přežití bez progresse^d		
Počet (%) pacientů s příhodami	223 (50,5)	307 (69,1)
Medián v měsících (95% CI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Poměr rizik ^b (95% CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
Oboustranná p-hodnota ^c	< 0,00001	
Míra objektivní odpovědi [kompletní odpověď (CR) + částečná odpověď (PR)]^{d,f}		
Potvrzená míra objektivní odpovědi [ORR] (%) (95% CI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Oboustranná p-hodnota ^g	< 0,00001	
Trvání odpovědi^{d,f}		
Medián v měsících (95% CI) ^a	NR (20,2; –)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = nedosaženo.

- Na základě metody komplementární logaritmické transformace (Collett, 1994).
- Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik. Poměr rizik < 1 zvýhodňuje rameno s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem.
- Na základě stratifikovaného log-rank testu.
- Hodnoceno podle BICR s použitím RECIST v 1.1.
- Na základě Clopper-Pearsonovy metody (Clopper 1934).
- Zahrnuje pouze pacienty s měřitelným onemocněním na počátku léčby (n = 437 pro enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem, n = 441 pro gemcitabin plus platina). Délka trvání odpovědi byla určena u pacientů reagujících na léčbu.
- Na základě Cochran-Mantel-Haenszelova testu stratifikovaného podle exprese PD-L1, způsobilosti k podávání cisplatiny a jaterních metastáz.

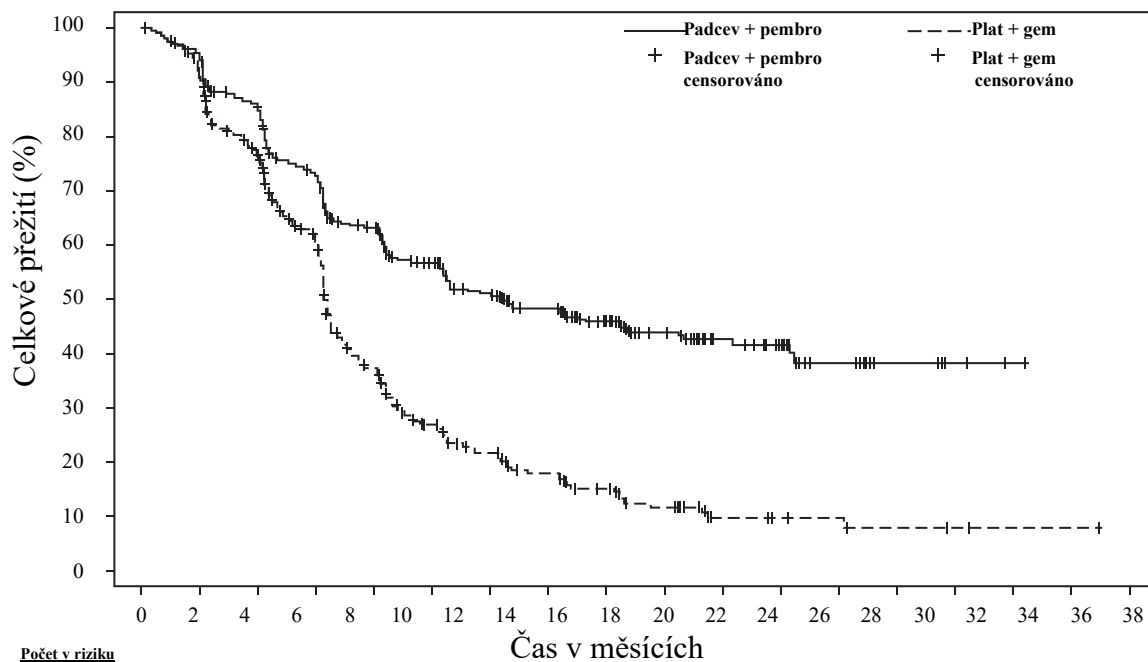
Obrázek 3. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití, EV-302



Počet v riziku

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

Obrázek 4. Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce, EV-302



Počet v riziku

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

EV-301

Účinnost monoterapie přípravkem Padcev byla hodnocena ve studii EV-301, otevřené randomizované multicentrické studii fáze 3, do které bylo zařazeno 608 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a programovaný receptor smrti 1 (PD-1) nebo inhibitor programovaného ligandu smrti 1 (PD-L1). Primárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití (overall survival, OS) a sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu (progression free survival, PFS) a celkovou četnost odpovědí (objective response rate, ORR) [PFS a ORR byly vyhodnoceny na základě hodnocení zkoušejícího dle RESIST v1.1]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do ramene s enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg podávané 1., 8. a 15. den 28denního cyklu nebo do ramene s jednou z následujících chemoterapií určenou zkoušejícím lékařem: docetaxel 75 mg/m² (38 %), paklitaxel 175 mg/m² (36 %) nebo vinflunin 320 mg/m² (25 %) 1. den 21denního cyklu.

Pacienti byli ze studie vyloučeni, pokud měli aktivní metastázy CNS, probíhající senzorickou nebo motorickou neuropatii stupně ≥ 2 , infekci virem lidské imunodeficiency (HIV) (HIV 1 nebo 2) v anamnéze, aktivní hepatitidu B nebo C, nebo nekontrolovaný diabetes definovaný jako HbA1c ≥ 8 % nebo HbA1c ≥ 7 % se souvisejícími příznaky diabetu.

Medián věku byl 68 let (v rozsahu: 30 až 88 let), 77 % byli muži a většina pacientů byli běloši (52 %) nebo Asiaté (33 %). Výchozí výkonnostní stav dle ECOG byl u všech pacientů 0 (40 %) nebo 1 (60 %). Devadesát pět procent (95 %) pacientů mělo metastazující onemocnění a 5 % mělo lokálně pokročilé onemocnění. Osmdesát procent pacientů mělo viscerální metastázy, včetně 31 % s jaterními metastázami. Sedmdesát šest procent pacientů mělo histologii uroteliálního karcinomu / karcinomu z přechodných buněk (transitional cell carcinoma, TCC), 14 % mělo smíšený uroteliální karcinom a přibližně 10 % mělo jiné histologické varianty. Celkem 76 (13 %) pacientů dostalo ≥ 3 linie předchozí systémové terapie. Padesát dva procent (314) pacientů dostalo dříve inhibitor PD-1, 47 % (284) pacientů dostalo dříve inhibitor PD-L1 a další 1 % (9) pacientů dostalo inhibitor PD-1 i PD-L1. Pouze 18 % (111) pacientů vykazovalo odpověď na předchozí terapii inhibitory PD-1 nebo PD-L1. Šedesát tři procent (383) pacientů dostalo předchozí režimy na bázi cisplatiny, 26 % (159) dostalo předchozí režimy na bázi karboplatiny a dalších 11 % (65) dostalo režimy na bázi cisplatiny i karboplatiny.

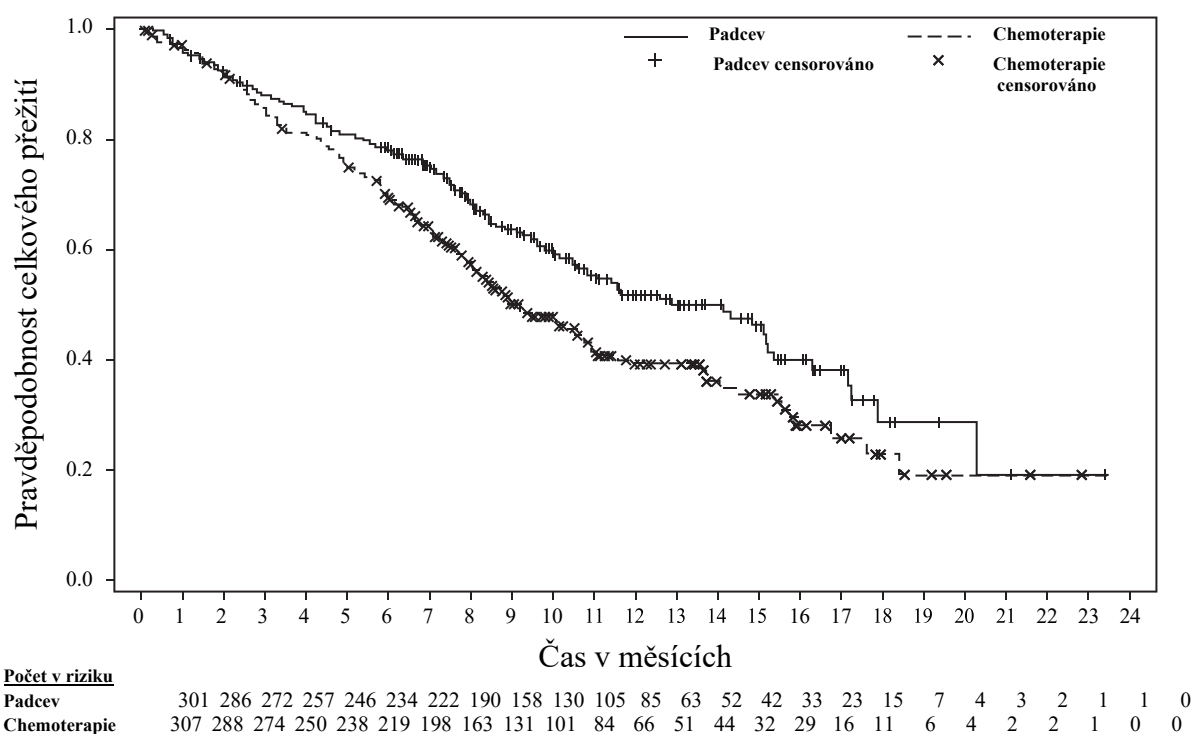
Tabulka 8 shrnuje výsledky účinnosti studie EV-301, po mediánu sledování 11,1 měsíce (95% CI: 10,6 - 11,6).

Tabulka 8. Výsledky účinnosti ve studii EV-301

Cílový parametr	Padcev n = 301	Chemoterapie n = 307
Celkové přežití		
Počet (%) pacientů s příhodami	134 (44,5)	167 (54,4)
Medián v měsících (95% CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
1stranná p-hodnota	0,00142 ^a	
Přežití bez progresu^b		
Počet (%) pacientů s příhodami	201 (66,8)	231 (75,2)
Medián v měsících (95% CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Poměr rizik (95% CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1stranná p-hodnota	< 0,00001 ^c	
Výskyt objektivní odpovědi [kompletní odpověď (CR)+ částečná odpověď (PR)]^b		
ORR (%) (95% CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1stranná p-hodnota	< 0,001 ^d	
Výskyt kompletní odpovědi (%)	4,9	2,7
Výskyt částečné odpovědi (%)	35,8	15,2
Trvání odpovědi u pacientů reagujících na léčbu		
Medián v měsících (95% CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

- Předem stanovená hranice účinnosti = 0,00679, 1stranná (upravená o 301 pozorovaných úmrtí).
- Vyhodnocené zkoušejícím lékařem pomocí RECIST v1.1.
- Předem stanovená hranice účinnosti = 0,02189, 1stranná (upravená o 432 pozorovaných příhod PFS1).
- Předem stanovená hranice účinnosti = 0,025, 1stranná (upravená o 100 % informační frakci).

Obrázek 5. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití, EV-301



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s enfortumabem vedotinem u všech podskupin pediatrické populace s uroteliálním karcinomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Průměrný odhad distribučního objemu ADC v rovnovážném stavu byl 12,8 l po dávce 1,25 mg/kg enfortumabu vedotinu. Vazba nekonjugovaného MMAE na lidské plazmatické bílkoviny se *in vitro* pohybovala od 68 % do 82 %. Není pravděpodobné, že nekonjugovaný MMAE vytlačí z vazby léčivé přípravky s vysokou vazbou na bílkoviny nebo jimi bude vytlačen. Studie *in vitro* naznačují, že nekonjugovaný MMAE je substrát P-glykoproteinu.

Biotransformace

Malá část nekonjugovaného MMAE uvolněného z enfortumabu vedotinu je metabolizována. *In vitro* údaje naznačují, že k metabolizování nekonjugovaného MMAE dochází primárně prostřednictvím oxidace pomocí CYP3A4.

Eliminace

Průměrná clearance ADC u pacientů byla 0,11 l/h a nekonjugovaného MMAE 2,11 l/h. Eliminace ADC vykazovala multiexponenciální pokles s poločasem 3,6 dne.

Eliminace nekonjugovaného MMAE se jevila jako omezená vlastní rychlostí uvolňování MMAE z enfortumabu vedotinu. Eliminace nekonjugovaného MMAE vykazovala multiexponenciální pokles s poločasem 2,6 dne.

Vylučování

K vylučování nekonjugovaného MMAE dochází hlavně stolicí a v menší části močí. Po jedné dávce jiného ADC, který obsahoval nekonjugovaný MMAE, se přibližně 24 % celkově podaného nekonjugovaného MMAE našlo ve stolici a moči jako nekonjugovaný MMAE v nezměněné podobě během období 1 týdne. Většina získaného nekonjugovaného MMAE byla vyloučena stolicí (72 %). U nekonjugovaného MMAE po podání enfortumabu vedotinu se očekává podobný profil vylučování.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že věk [v rozsahu: 24 až 90 let; 60 % (450/748) > 65 let, 19 % (143/748) > 75 let] nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku enfortumabu vedotinu.

Rasa a pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemají rasa [69 % (519/748) běloši, 21 % (158/748) Asiaté, 1 % (10/748) černoši a 8 % (61/748) ostatní nebo není známo] a pohlaví [73 % (544/748) muži] klinicky významný účinek na farmakokinetiku enfortumabu vedotinu.

Porucha funkce ledvin

Byla hodnocena farmakokinetika ADC a nekonjugovaného MMAE po podání 1,25 mg/kg enfortumabu vedotinu pacientům s lehkým ($\text{CrCl} > 60\text{--}90\text{ ml/min}$), středně těžkým ($\text{CrCl} 30\text{--}60\text{ ml/min}$) a těžkým ($\text{CrCl} 15\text{--}<30\text{ ml/min}$) renálním poškozením. Nebyly pozorovány významné rozdíly v AUC expozici ADC nebo nekonjugovaného MMAE u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Enfortumab vedotin nebyl hodnocen u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění ($\text{CrCl} < 15\text{ ml/min}$).

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy s využitím údajů z klinických studií u pacientů s metastazujícím uroteliálním karcinomem nebyl zjištěn významný rozdíl v expozici ADC a u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin 1 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST nebo celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN) bylo pozorováno zvýšení průměrné AUC nekonjugovaného MMAE o 37 % u pacientů s dříve léčeným a o 16 % u pacientů s dříve neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Enfortumab vedotin byl studován pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater ($n = 5$) nebo těžkou poruchou funkce jater ($n = 1$). Není znám vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times$ ULN a jakákoli hodnota AST) nebo transplantace jater na farmakokinetiku ADC nebo nekonjugovaného MMAE.

Predikce na základě farmakokinetického modelování na fyziologické bázi

Předpokládá se, že souběžné podávání enfortumabu vedotinu s ketokonazolem (kombinovaný inhibitor P-gp a silný inhibitor CYP3A) mírně zvýší $C_{\max}$ nekonjugovaného MMAE a AUC, beze změny v expozici ADC.

Předpokládá se, že souběžné podávání enfortumabu vedotinu s rifampicinem (kombinovaný induktor P-gp a silný induktor CYP3A) středně silně sníží $C_{\max}$ nekonjugovaného MMAE a AUC, beze změny v expozici ADC. Úplný vliv rifampicinu na $C_{\max}$ nekonjugovaného MMAE může být v modelu PBPK podhodnocen.

Předpokládá se, že souběžné podávání enfortumabu vedotinu neovlivní expozici midazolamu (senzitivní substrát CYP3A). Studie *in vitro* využívající lidské jaterní mikrozomy naznačují, že nekonjugovaný MMAE inhibuje CYP3A4/5, ale žádné další izoformy CYP450. Nekonjugovaný MMAE neindukoval hlavní enzymy CYP450 v lidských hepatocytech.

Studie in vitro

Studie *in vitro* naznačují, že nekonjugovaný MMAE je substrátem, nikoli inhibitorem efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp). Studie *in vitro* prokázaly, že nekonjugovaný MMAE není substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP, breast cancer resistance protein), proteinu spojeného s mnohočetnou lékovou rezistencí 2 (MRP2, multidrug resistance associated protein 2), transportních polypeptidů organických aniontů 1B1 nebo 1B3 (OATP1B1 nebo OATP1B3, organic anion transporting polypeptide), transportního systému pro organické kationty 2 (OCT2, organic cation transporter 2) nebo transportního systému pro organické anionty 1 nebo 3 (OAT1 nebo OAT3, organic anion transporter). Nekonjugovaný MMAE nebyl inhibitorem exportní pumpy žlučových solí (BSEP, bile salt export pump), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3 při klinicky relevantních koncentracích.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie genotoxicity prokázaly, že MMAE neměl v testu reverzní mutace u bakterií (Amesův test) ani ve stanovení mutací L5178Y TK+/- myšího lymfomu zřejmý genotoxický potenciál. MMAE neindukoval chromozomální aberace v mikronukleovém testu u potkanů, což odpovídá farmakologickému účinku látek narušujících mikrotubuly.

Kožní léze byly zaznamenány ve studiích podávání opakovaných dávek potkanům (4 a 13 týdnů) a opicím (4 týdny). Kožní změny byly plně reverzibilní do konce 6týdenního období zotavení.

Hyperglykemie hlášená v klinických studiích nebyla přítomna ve studiích toxicity u potkanů ani u opic a nedošlo k žádným histopatologickým nálezům v pankreatu žádného druhu.

Byla pozorována fetální toxicita (snížená velikost vrhu nebo úplná ztráta vrhu) a snížení velikosti vrhu se odrazilo ve zvýšení počtu časných resorpcí. Průměrná hmotnost plodu u přeživších plodů při dávce 2 mg/kg byla v porovnání s kontrolou nižší.

Změny na skeletu plodů spojené s enfortumabem vedotinem byly považovány za vývojové opoždění. Dávka 2 mg/kg (přibližně podobná expozici při doporučené dávce pro člověka) vedla k toxicitě u matky, embryofetální letalitě a strukturálním malformacím, které zahrnovaly gastroschízu, malrotovanou zadní končetinu, chybějící přední tlapku, špatně umístěné vnitřní orgány a srostlý

cervikální oblouk. Kromě toho byly pozorovány kosterní anomálie (asymetrické, fúzované, neúplně osifikované a deformované části hrudní kosti (sternebra), deformovaný cervikální oblouk a jednostranná osifikace hrudních center) a snížená hmotnost plodu.

Pozorovaná testikulární toxicita, a sice pouze u potkanů, byla částečně zvrácena na konci 24týdenního období zotavení.

Specializované předklinické studie bezpečnosti s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

histidin
monohydrát histidin-hydrochloridu
dihydrát trehalosy
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Nejsou k dispozici studie kompatibility, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky.

Rekonstituovaný roztok v lahvičce

Z mikrobiologického hlediska má být roztok z injekční lahvičky po rekonstituci okamžitě přidán do infuzního vaku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím rekonstituovaných lahviček jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba v chladničce při 2 °C až 8 °C neměla být delší než 24 hodin. Chraňte před mrazem.

Zředěný dávkovací roztok v infuzním vaku

Z mikrobiologického hlediska má být, po naředění do infuzního vaku, zředěný roztok ve vaku okamžitě podán pacientovi. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím naředěného dávkovacího roztoku jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba v chladničce neměla být delší než 16 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C včetně doby infuze. Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10 ml skleněná injekční lahvička třídy I s šedou bromobutylovou pryžovou zátkou, 20 mm hliníkovým těsněním se zeleným kroužkem a zeleným víčkem. Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10 ml skleněná injekční lahvička třídy I s šedou bromobutylovou pryžovou zátkou, 20 mm hliníkovým těsněním se stříbrným kroužkem a žlutým víčkem. Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod pro přípravu a podání

Rekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

1. Dodržujte postup pro správné zacházení a likvidaci protinádorových léčivých přípravků.
2. K rekonstituci a přípravě dávkovaných roztoků použijte vhodnou aseptickou techniku.
3. Doporučenou dávku vypočítejte na základě tělesné hmotnosti pacienta a určete počet a sílu (20 mg nebo 30 mg) potřebných injekčních lahviček.
4. Rekonstituujte každou injekční lahvičku následujícím způsobem, a je-li to možné, nasměrujte proud sterilní vody pro infuzi podél stěny injekční lahvičky, ne přímo na lyofilizovaný prášek:
 - a. 20mg injekční lahvička: Přidejte 2,3 ml sterilní vody pro injekci, čímž získáte koncentraci 10 mg/ml enfortumabu vedotinu.
 - b. 30mg injekční lahvička: Přidejte 3,3 ml sterilní vody pro injekci, čímž získáte koncentraci 10 mg/ml enfortumabu vedotinu.
5. Krouživým pohybem míchejte každou injekční lahvičku, dokud se obsah úplně nerozpustí. Ponechte rekonstituovanou/rekonstituované injekční lahvičku/lahvičky odstát po dobu alespoň 1 minuty, dokud nezmizí bubliny. Netřepte injekční lahvičkou. Nevystavujte přímému slunečnímu záření.
6. Vizuálně zkontrolujte, zda v roztoku nejsou částice a nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Zlikvidujte všechny injekční lahvičky s viditelnými částicemi nebo odlišnou barvou.

Naředění v infuzním vaku

7. Natáhněte vypočtené množství dávky rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky / injekčních lahviček a přeneste ho do infuzního vaku.
8. Nařeďte enfortumab vedotin roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %), roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo Ringerovým-laktátovým injekčním roztokem. Velikost infuzního vaku musí mít takový objem, aby umožnila pojmout dostatečné množství rozpouštědla k dosažení finální koncentrace 0,3 mg/ml až 4 mg/ml enfortumabu vedotinu.

Náředěný dávkovací roztok enfortumabu vedotinu je kompatibilní s intravenózními infuzními vaky složenými z polyvinylchloridu (PVC), ethylvinylacetátu, polyolefinu, jako je polypropylen (PP), nebo intravenózními lahvemi obsahujícími polyethylen (PE), polyethylentereftalát-glykolem modifikovaným a infuzními soupravami složenými z PVC buď se změkčovadlem (bis (2-ethylhexyl) ftalát (DEHP) nebo tris (2-ethylhexyl) trimellitan (TOTM)), PE a s filtračními membránami (velikost pórů: 0,2-1,2 µm) složenými z polyethersulfonu, polyvinyliden-difluoridu nebo směsných esterů celulózy.

9. Promíchejte náředěný roztok opatrným převrácením. Netřepejte vakem. Nevystavujte přímému slunečnímu záření.
10. Vizuálně zkontrolujte, zda v infuzním vaku nejsou nějaké částice nebo nedošlo před použitím ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Nepoužívejte infuzní vak, pokud jsou v roztoku viditelné částice nebo došlo ke změně barvy.
11. Zlikvidujte všechnu nevyužitou část zbylých v jednodávkových injekčních lahvičkách.

Podání

12. Podávejte infuzi v průběhu 30 minut intravenózní linkou. Nepodávejte jako intravenózní push (podání rychlým vstříknutím do žíly) nebo jako bolus.

U rekonstituovaného roztoku nebyly pozorovány žádné inkompatibility s přenosovým zařízením s uzavřeným systémem složeným z akrylonitril-butadien-styrenu (ABS), akrylu, aktivního uhlí, ethylen-propylen-dien monomeru, metakrylátu ABS, polykarbonátu, polyizoprenu, polyoxymethylenu, PP, silikonu, nerezové oceli, termoplastického elastomeru.

13. Nepodávejte další léčivé přípravky společně stejnou infuzní linkou.
14. Při podávání se doporučuje používat in-line filtry nebo stříkačkové filtry (velikost pórů: 0,2-1,2 µm, doporučené materiály: polyethersulfon, polyvinylidendifluorid, směsné estery celulózy).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Švýcarsko

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

– Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

– Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

– **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí před uvedením přípravku Padcev na trh v každém členském státě dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů tohoto programu.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Padcev uváděn na trh, všichni lékaři, u nichž se očekává, že předepíší, budou vydávat nebo používat přípravek Padcev, obdrželi následující:

Informační balíček pro pacienta:

- Příbalová informace
- Karta pacienta
 - Informace pro pacienta, že léčba přípravkem Padcev může způsobit kožní reakci včetně závažných kožních reakcí, jako jsou SJS, TEN nebo jiné závažné nežádoucí kožní reakce.
 - Popis příznaků kožních reakcí a nutnost okamžitě vyhledat lékařskou péči, vzhledem k tomu, že tyto symptomy mohou být příznakem závažné kožní reakce.
 - Upozornění pro lékaře, který léčí pacienta v jakékoli situaci, včetně pohotovostní péče, že pacient užívá přípravek Padcev.
 - Kontaktní údaje specializovaného lékaře, který předepsal přípravek Padcev.
 - Nutnost nosit kartu pacienta stále při sobě a ukázat ji každému ošetřujícímu lékaři.

V každém balení léčivého přípravku MAH rovněž poskytne kartu pacienta, jejíž text je uveden v příloze III.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PADCEV 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
enfortumab vedotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg enfortumabu vedotinu
Po rekonstituci obsahuje jeden ml 10 mg enfortumabu vedotinu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy a polysorbát 20.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Netřepejte.
Pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v původním obalu.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1615/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU INJEKČNÍ LAHVIČKA
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PADCEV 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
enfortumab vedotin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po rekonstituci a naředění.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg/ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PADCEV 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
enfortumab vedotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 30 mg enfortumabu vedotinu.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml 10 mg enfortumabu vedotinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy a polysorbát 20.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Netřepejte.
Pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v původním obalu.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1615/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU INJEKČNÍ LAHVIČKA
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PADCEV 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
enfortumab vedotin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po rekonstituci a naředění.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg/ml

6. JINÉ

KARTA PACIENTA

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Tuto kartu noste **vždy** při sobě, zejména pokud cestujete nebo navštívíte-li jiného lékaře.
- Tuto kartu předložte každému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře při každém lékařském ošetření nebo při jakékoli návštěvě nemocnice nebo kliniky.
- Objeví-li se u Vás jakékoli nežádoucí účinky, zejména ty, které jsou uvedeny na této kartě, **neprodleně** se obraťte na svého lékaře.

DŮLEŽITÉ BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE PRO PACIENTY

Přípravek Padcev může způsobovat závažné nežádoucí účinky včetně závažných kožních reakcí (Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a jiné závažné kožní vyrážky jako symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém)

Okamžitě sdělte svému lékaři či lékárníkovi, pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků:

- zhoršující se vyrážka nebo svědění, i pokud se znovu objeví po léčbě,
- tvorba puchýřů nebo odlupování kůže,
- bolestivé ranky nebo vředy v ústech, nose, krku nebo na genitáliích,
- horečka nebo příznaky podobné chřipce,
- otok mizních uzlin.

Mohou to být známky závažné kožní reakce, které se mohou objevit při léčbě tímto přípravkem, zejména během prvních několika týdnů léčby. Pokud k tomu dojde, lékař bude sledovat Váš zdravotní stav a může Vám podat lék k léčbě kožních obtíží. Může přerušit nebo zastavit léčbu, pokud se kožní reakce zhorší. Máte-li jakékoli další otázky týkající se Vaší léčby, obraťte se na svého lékaře.

DŮLEŽITÉ INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

- Tento pacient je léčen přípravkem Padcev (enfortumab vedotin), který může způsobit závažné kožní reakce včetně SJS a TEN (především během prvního cyklu léčby).
- Příznaky zahrnují vyrážku nebo svědění, které se při svém průběhu horší anebo se vrátí po ukončení léčby, tvorbu puchýřů, olupování kůže, bolestivých ranek nebo vředů v ústech, nose, krku nebo na genitáliích, horečku nebo příznaky podobné chřipce nebo otoky lymfatických uzlin.
- Horečka a příznaky podobné chřipce mohou být prvotními známkami kožní reakce. Je třeba pacienta sledovat od zahájení prvního cyklu a během celé léčby z hlediska výskytu kožních reakcí. V případě lehkých a středně těžkých kožních reakcí lze zvážit podání topických kortikosteroidů/antihistaminik.
- V případě podezření na SJS nebo TEN, nebo pokud se objeví bulózní léze, **okamžitě** přerušte léčbu a předejte pacienta do specializované péče; diagnóza a vhodná intervence mohou zlepšit prognózu, proto je histologické potvrzení zásadní pro jejich včasné rozpoznání.
- Pokud se objeví SJS, TEN nebo kožní reakce stupně 4 nebo opakující se stupeň 3, ukončete trvale léčbu.
- Přerušte léčbu při kožních reakcích stupně 2 s horečkou, zhoršení stupně 2 nebo při stupni 3 do zlepšení na stupeň ≤ 1 a pokračujte znovu stejnou dávkou nebo zvažte snížení dávky o jednu úroveň; zvažte rovněž odeslání do specializované péče.

Požádejte pacientova hematologa/onkologa o další informace a přečtěte si informace o přípravku

Padcev (enfortumab vedotin), které jsou k dispozici na adrese <https://www.ema.europa.eu/>.

Moje jméno

Mé telefonní číslo: _____

Kontakt pro případ nouze: _____

Telefonní číslo pro případ nouze: _____

Jméno hematologa / onkologa / sestry na onkologii: _____

Telefonní číslo: _____

Telefonní číslo mimo ordinální hodiny: _____

Název mé nemocnice: _____

Zahájení léčby přípravkem Padcev: _____

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

enfortumab vedotin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Padcev a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Padcev podán
3. Jak se přípravek Padcev používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Padcev uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Padcev a k čemu se používá

Přípravek Padcev obsahuje léčivou látku enfortumab vedotin, která je tvořena monoklonální protilátkou spojenou s látkou určenou k usmrcení nádorových buněk. Monoklonální protilátka rozpozná určité nádorové buňky a doručí jim tuto látku.

Tento přípravek se používá samostatně nebo v kombinaci s pembrolizumabem u dospělých k léčbě nádorového onemocnění zvaného karcinom močového měchýře (uroteliální karcinom).

Přípravek Padcev dostávají pacienti, pokud se u nich rakovina rozšířila do svalové vrstvy močového měchýře a případně do blízkých mizních uzlin, ale ne do jiných částí těla. Používá se před chirurgickým odstraněním močového měchýře (neoadjuvantní léčba) a následně i po chirurgickém zákroku (adjuvantní léčba), aby se snížilo riziko, že se rakovina vrátí.

Přípravek Padcev dostávají pacienti, pokud se u nich rakovina rozšířila nebo nádor nelze odstranit chirurgicky.

Přípravek Padcev se při samostatném použití podává pacientům, kteří již dostávali imunoterapeutický lék a také chemoterapii obsahující platinu.

Tento přípravek může být podáván v kombinaci s pembrolizumabem. Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci k tomuto dalšímu přípravku. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Padcev podán

Přípravek Padcev Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na enfortumab vedotin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

İhned se porad'te se sv'ým l'ekařem, pokud:

- m'áte n'ěkter' z n'asleduj'ících p'říznak' kožn'í reakce:
 - vyr'ážka nebo sv'ěd'ení, kter' se po l'čbě nad'ale zhoršuj' nebo vrací,
 - tvorba puch'ýř' na k'ži nebo olupov'ání k'že,
 - bolestiv' vředy v 'ústech nebo nose, krku nebo oblasti genit'alií,
 - horečka nebo p'říznaky podobn' chřipce
 - nebo otok m'ízních (lymfatických) uzlin.
- M'ůže se jednat o známky závažn' kožn'í reakce, ke kter' m'ůže dojít při užív'ání tohoto p'řípravku, zejm'ena b'ehem prvních n'ěkolika t'ýdn' l'čby. Kožn'í reakce se mohou vyskytnout čast'ji, je-li tento p'řípravek podáv'án s pembrolizumabem. Pokud se p'říznaky objeví, l'ekař V'ás bude sledovat a možn' V'ám dá p'řípravek k l'čbě kožních problém'ů. M'ůže p'řerušit l'čbu, dokud se p'říznaky nezm'írní. Pokud u V'ás dojde ke zhoršen' kožn'í reakce, l'ekař m'ůže V'áš l'čbu ukončit.
- m'áte jak'koli p'říznaky provázející vysok' hladiny krevn'ího cukru zahrnující čast' močení, zvyšenou žízeň, rozmazan' vid'ení, zmatenost, ospalost, ztrátu chuti, ovocný zápach dechu, pocit na zvracení, zvracení nebo bolest b'řicha. B'ehem l'čby se u V'ás mohou objevit vysok' hladiny krevn'ího cukru.
- m'áte problémy s plícemi (pneumonitida / intersticiální plicn' proces) nebo pokud se u V'ás vyskytnou nov' nebo zhoršující se p'říznaky, v'četně obtížn'ého d'ých'ání, dušnosti nebo kašle. Takov' problémy s plícemi se mohou vyskytnout čast'ji, je-li tento p'řípravek podáv'án s pembrolizumabem. Pokud se takov' p'říznaky objeví, l'ekař V'ám m'ůže p'řerušit l'čbu, dokud se p'říznaky nezlepší, nebo V'ám snížit dávku. Pokud dojde ke zhoršen' p'říznak'ů, l'ekař m'ůže V'áš l'čbu ukončit.
- m'áte nebo si myslíte, že m'áte infekci. N'ěkter' infekce mohou být závažn' a mohou být život ohrožující.
- m'áte jak'koli p'říznaky problém'ů s nervy (neuropatie), nap'říklad necitlivost, brn'ění nebo pocit brn'ění v rukou či chodidlech nebo svalovou slabost. Pokud se takov' p'říznaky objeví, l'ekař V'ám m'ůže p'řerušit l'čbu, dokud se p'říznaky nezlepší, nebo V'ám snížit dávku. Pokud dojde ke zhoršen' p'říznak'ů, l'ekař m'ůže V'áš l'čbu ukončit. Tyto informace rovn'ěž naleznete v kartě pacienta, která je součástí balení p'řípravku. Je d'ůležit'é, abyste m'ěl(a) tuto kartu st'ále u sebe a ukázal(a) ji každ'ému l'ekaři, se kter'ým se setkáte.
- m'áte b'ehem l'čby problémy s očima, nap'říklad such' oko. Při l'čbě p'řípravkem Padcev se u V'ás mohou rozvinout problémy se such'ýma očima.

D'ěti a dospívající

Tento l'čivý p'řípravek se nemá používat u d'ětí a dospívajících do 18 let.

Další l'čivé p'řípravky a p'řípravek Padcev

Informujte sv'ého l'ekaře o všech l'cích, kter' užíváte, kter' jste v nedávn' době užíval(a) nebo kter' možn' budete užívat.

Informujte sv'ého l'ekaře, jestliže užíváte p'řípravky k l'čbě plisňových infekcí (nap'ř. ketokonazol), protože mohou zvyšovat množství p'řípravku Padcev v krvi. Jestliže tyto léky běžn' užíváte, m'ůže je V'ám l'ekař zm'ěnit a p'ředepsat b'ehem l'čby jiný p'řípravek.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Tento přípravek byste neměla používat, pokud jste těhotná. Přípravek Padcev může poškodit Vaše nenarozené dítě.

Jste-li žena, která může otěhotnět, a začínáte léčbu tímto přípravkem, musíte používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Padcev.

Není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka a může poškodit Vaše dítě. Během léčby a po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Padcev nekojte.

Mužům léčeným tímto přípravkem se doporučuje, aby si před léčbou nechali zmrazit a uložit vzorky spermatu. Mužům se doporučuje, aby během léčby tímto přípravkem a po dobu nejméně 4 měsíců po poslední dávce tohoto přípravku nepočali dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, pokud se necítíte během léčby dobře.

3. Jak se přípravek Padcev používá

Přípravek Padcev Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s poskytováním takové léčby.

Jaké množství přípravku Padcev dostanete

Při samostatném použití je doporučená dávka tohoto přípravku 1,25 mg/kg, která se podává 1., 8. a 15. den každých 28 dní. Při použití s pembrolizumabem je doporučená dávka tohoto přípravku 1,25 mg/kg, která se podává 1. a 8. den každých 21 dní. Lékař rozhodne, kolik léčby potřebujete.

Jak Vám bude podán přípravek Padcev

Přípravek Padcev Vám bude podán intravenózní infuzí do žíly během 30 minut. Přípravek Padcev bude před použitím přidán do infuzního vaku obsahujícího buď glukózu, chlorid sodný nebo Ringerův-laktátový roztok.

Pokud vynecháte dávku přípravku Padcev

Je velmi důležité, abyste dodržel(a) všechny návštěvy, aby Vám mohl být přípravek Padcev podán. Pokud návštěvu zmeškáte, zeptejte se svého lékaře, kdy si máte naplánovat podání další dávky.

Pokud přestanete užívat přípravek Padcev

Nepřerušujte léčbu přípravkem Padcev, pokud jste se o tom neporadil(a) se svým lékařem. Ukončení léčby může přerušit účinek léku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé možné nežádoucí účinky mohou být závažné:

- **kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a další závažné vyrážky, jako např. symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém).** Ihned informujte svého lékaře, máte-li některé z těchto známek závažné kožní reakce: vyrážka nebo svědění, které se po léčbě nadále zhoršují nebo vrací, tvorba puchýřů na kůži nebo olupování kůže, bolestivé vředy v ústech nebo nose, krku nebo oblasti genitálií, horečka nebo příznaky podobné chřipce či otok lymfatických uzlin (frekvence není známa).
- **vysoký krevní cukr (hyperglykemie).** Ihned informujte svého lékaře, máte-li některé příznaky vysoké hladiny krevního cukru zahrnující: časté močení, zvýšenou žízeň, rozmazané vidění, zmatenost, ospalost, ztrátu chuti, ovocný zápach dechu, pocit na zvracení, zvracení nebo bolest břicha (mohou postihnout více než 1 z 10 osob).
- **závažná komplikace diabetu (cukrovka) s vysokou hladinou ketonů v krvi, která může způsobit překyselení krve (diabetická ketoacidóza)** (frekvence: není známo).
- **problémy s plícemi (pneumonitida / intersticiální plicní proces).** Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví nové nebo zhoršující se příznaky, včetně obtížného dýchání, dušnosti nebo kašle (mohou postihnout až 1 z 10 osob).
- **nervové problémy (periferní neuropatie, jako např. motorická neuropatie, senzomotorická neuropatie, parestezie, hypestezie a svalová slabost).** Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví necitlivost, brnění nebo pocit brnění v rukou či chodidlech nebo svalová slabost (může postihnout více než 1 z 10 osob).
- **únik přípravku Padcev z žíly do tkání v okolí místa infuze (extravazace).** Ihned informujte svého lékaře nebo si zajistěte lékařskou pomoc, pokud v místě infuze zaznamenáte jakékoli zarudnutí, otok, svědění nebo nepříjemný pocit. Pokud přípravek Padcev uniká z místa injekce nebo žíly do blízké kůže či tkání, může způsobit reakci v místě infuze. K těmto reakcím může dojít přímo po podání infuze, ale někdy se může objevit několik dnů po infuzi (může postihnout až 1 z 10 osob).
- **závažná infekce (seps), kdy bakterie a jejich toxiny kolují v krvi, což vede k poškození orgánů** (může postihnout až 1 z 10 osob).
- **Infekce pozorované u pacientů s oslabeným imunitním systémem (plísňové infekce)** (četnost není známa).
- **Infekční onemocnění plic (zápal plic)** (může postihnout až 1 z 10 osob).
- **Reakce související s infuzí**
Léčivé přípravky tohoto typu (monoklonální protilátky) mohou způsobit reakce související s infuzí, jako např:
 - nízký krevní tlak
 - otok jazyka
 - potíže s dýcháním (dušnost)
 - horečka
 - zimnice
 - zrudnutí kůže
 - svědění
 - vyrážka
 - zvracení
 - celkově špatný pocit (malátnost)
- Obecně se tyto typy reakcí objevují během několika minut až několika hodin po ukončení infuze. Mohou se však objevit i více než několik hodin po ukončení infuze, ale není to obvyklé. Reakce související s infuzí mohou postihnout až 1 z 10 osob.

Další možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u přípravku Padcev používaného v kombinaci s pembrolizumabem u karcinomu močového měchýře, který se rozšířil do svalové vrstvy močového měchýře a případně do blízkých lymfatických uzlin, ale ne do jiných částí těla, a karcinomu močového měchýře, který se rozšířil nebo jej nelze odstranit chirurgicky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce močových cest
- nízký počet červených krvinek (anémie/chudokrevnost),
- pocit na zvracení (nauzea), průjem a zvracení,
- únava,
- snížená chuť k jídlu,
- změna vnímání chuti,
- suché oči
- vypadávání vlasů,
- snížení tělesné hmotnosti,
- suchá nebo svědivá kůže,
- ploché nebo červené vyvýšené hrbolky na kůži,
- zvýšené jaterní enzymy (aspartátaminotransferáza [AST] nebo alaninaminotransferáza [ALT]),
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek (leukopenie),
- abnormální chůze (poruchy chůze)
- zarudnutí očí
- kopřivka na kůži,
- zarudnutí kůže,
- vyrážka
- zanícené, svědivé, popraskané a drsné skvrny na kůži,
- zarudnutí a brnění na dlaních nebo chodidlech,
- olupování kůže,
- vřed v ústech,
- vyrážka s doprovodnými příznaky: svědění, zarudnutí, červené hrbolky nebo červené skvrny na kůži, puchýře naplněné tekutinou, velké puchýře, kožní léze
- zvýšená hladina lipázy (krevní test prováděný za účelem kontroly slinivky břišní),
- zánět svalů (myozitida)
- nízké hladiny krevních destiček, které mohou vést ke krvácení a tvorbě modřin (trombocytopenie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- podráždění kůže
- pocit pálení kůže,
- problémy ovlivňující nervové funkce způsobující zvláštní pocity nebo problémy s pohybem,
- alergická kožní reakce
- vyrážka s doprovodnými příznaky: skvrny, které vypadají jako terče, olupování kůže, ploché puchýře naplněné tekutinou
- olupování kůže po celém těle
- zánět v kožních záhybech včetně třísel

- puchýře nebo puchýřovité léze na kůži
- zánět nebo svědění objevující se pouze na nohou a chodidlech

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- nízký počet bílých krvinek s horečkou nebo bez ní,
- změna barvy nebo abnormální ztmavnutí kůže (hyperpigmentace kůže, změna barvy kůže, porucha pigmentace).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u přípravku Padcev používaného samostatně:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce močových cest
- nízký počet červených krvinek (anémie),
- pocit na zvracení, průjem a zvracení,
- únava,
- snížená chuť k jídlu,
- změna vnímání chuti,
- suché oko,
- vypadávání vlasů,
- snížení tělesné hmotnosti,
- suchá nebo svědivá kůže,
- vyrážka,
- ploché nebo červené vyvýšené pupínky na kůži,
- zvýšené jaterní enzymy (aspartátaminotransferáza [AST] nebo alaninaminotransferáza [ALT]).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek (leukopenie),
- abnormální chůze (porucha chůze),
- zarudnutí očí,
- kopřivka na kůži,
- zarudnutí kůže,
- zanícené, svědivé, popraskané a drsné skvrny na kůži,
- zarudnutí a brnění na dlaních nebo chodidlech,
- olupování kůže,
- vřed v ústech,
- vyrážka s doprovodnými příznaky: svědění, zarudnutí, červené pupínky nebo červené skvrny na kůži, puchýře naplněné tekutinou, velké puchýře, kožní léze,
- nízká hladina krevních destiček, která může vést ke krvácení a tvorbě modřin (trombocytopenie).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- podráždění kůže,
- pocit pálení kůže,
- problémy ovlivňující nervové funkce způsobující zvláštní pocity nebo problémy s pohybem,
- zmenšování svalů,
- krvavý puchýř,
- alergická reakce na kůži,
- vyrážka s doprovodnými příznaky: skvrny, které vypadají jako terče, olupování kůže, ploché puchýř naplněný tekutinou,
- olupující se kůže po celém těle,

- zánět v kožních záhybech včetně třísel,
- puchýř nebo puchýřovité léze na kůži,
- zánět nebo svědění objevující se pouze na nohou a chodidlech.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- nízký počet bílých krvinek s horečkou nebo bez ní,
- odbarvení nebo abnormální ztmavnutí kůže (hyperpigmentace kůže, změna barvy kůže, porucha pigmentace).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Padcev uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neuchovávejte žádnou nepoužitou část infuzního roztoku pro opakované použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Padcev obsahuje

- Léčivou látkou je enfortumab vedotin
- Jedna injekční lahvička s 20 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 20 mg enfortumabu vedotinu
- Jedna injekční lahvička s 30 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 30 mg enfortumabu vedotinu
- Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 10 mg enfortumabu vedotinu

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy a polysorbát 20.

Jak přípravek Padcev vypadá a co obsahuje toto balení

Padcev prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek. Přípravek Padcev se dodává v krabičce, která obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
Nizozemsko

Výrobce:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Latvija

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, musí být přehledně zaznamenán název podaného přípravku a číslo šarže.

Likvidace

Padcev je určen pouze k jednorázovému použití.

Návod pro přípravu a podáníRekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

1. Dodržujte postup pro správné zacházení a likvidaci protinádorových léčivých přípravků.
2. K rekonstituci a přípravě dávkovaných roztoků použijte vhodnou aseptickou techniku.
3. Doporučenou dávku vypočítejte na základě tělesné hmotnosti pacienta a určete počet a sílu (20 mg nebo 30 mg) potřebných injekčních lahviček.
4. Rekonstituuje každou injekční lahvičku následujícím způsobem, a je-li to možné, nasměrujte proud sterilní vody pro infuzi podél stěn injekční lahvičky, ne přímo na lyofilizovaný prášek:
 - a. 20mg injekční lahvička: Přidejte 2,3 ml sterilní vody pro injekci, čímž získáte koncentraci 10 mg/ml enfortumab vedotinu.

- b. 30mg injekční lahvička: Přidejte 3,3 ml sterilní vody pro injekci, čímž získáte koncentraci 10 mg/ml enfortumab vedotinu.
- 5. Krouživým pohybem míchejte každou injekční lahvičku, dokud se obsah úplně nerozpustí. Ponechte rekonstituovanou/rekonstituované injekční lahvičku/lahvičky odstát po dobu alespoň 1 minuty, dokud nezmizí bubliny. Netřepejte injekční lahvičkou. Nevystavujte přímému slunečnímu světlu.
- 6. Vizually zkontrolujte, zda v roztoku nejsou částice a nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Zlikvidujte všechny injekční lahvičky s viditelnými částicemi nebo odlišnou barvou.

Naředění v infuzním vaku

- 7. Natáhněte vypočtené množství dávky rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky / injekčních lahviček a naplňte ho do infuzního vaku.
- 8. Nařeďte enfortumab vedotin roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %), roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo Ringerovým-laktátovým injekčním roztokem. Infuzní vak musí mít takový objem, aby bylo možné použít dostatečné množství rozpouštědla k dosažení finální koncentrace 0,3 mg/ml až 4 mg/ml enfortumab vedotinu.

Naředěný dávkovací roztok enfortumab vedotinu je kompatibilní s intravenózními infuzními vaky složenými z polyvinylchloridu (PVC), ethylvinylacetátu, polyolefinu, jako je polypropylen (PP), nebo intravenózními lahvemi obsahujícími polyethylen (PE), polyethylentereftalát-glykolem modifikovaným a infuzními soupravami složenými z PVC buď se změkčovadlem (bis (2-ethylhexyl) ftalát (DEHP) nebo tris (2-ethylhexyl) trimellitan (TOTM)), PE a s filtračními membránami (velikost pórů: 0,2-1,2 µm) složenými z polyethersulfonu, polyvinyliden difluoridu nebo směsných esterů celulózy.

- 9. Promíchejte naředěný roztok opatrným převrácením. Netřepejte vakem. Nevystavujte přímému slunečnímu světlu.
- 10. Vizually zkontrolujte, zda v infuzním vaku nejsou nějaké částice nebo nedošlo před použitím ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Nepoužívejte infuzní vak, pokud jsou v roztoku viditelné částice nebo došlo ke změně barvy.
- 11. Zlikvidujte všechen nevyužitý objem zbylý v jednodávkových injekčních lahvičkách.

Podání

- 12. Podávejte infuzi v průběhu 30 minut intravenózní linkou. Nepodávejte jako intravenózní push (podání rychlým vstříknutím do žíly) nebo jako bolus.

U rekonstituovaného roztoku nebyly pozorovány žádné inkompatibility s přenosovým zařízením s uzavřeným systémem složeným z akrylonitril-butadien-styrenu (ABS), akrylu, aktivního uhlí, ethylen-propylen-dien monomeru, metakrylátu ABS, polykarbonátu, polyizoprenu, polyoxymethyleny, PP, silikonu, nerezové oceli, termoplastického elastomeru.

- 13. Nepodávejte další léčivé produkty společně stejnou infuzní linkou.
- 14. Při podávání se doporučuje používat in-line filtry nebo stříkačkové filtry (velikost pórů: 0,2-1,2 µm, doporučené materiály: polyethersulfon, polyvinylidendifluorid, směsné estery celulózy).

Likvidace

Přípravek Padcev je určen pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy /aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) enfortumabu vedotinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o leukopenii, mykotických infekcích a infekcích močových cest z klinických studií a spontánních hlášení včetně některých případů s úzkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a pozitivní rechallenge (pro leukopenii), považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi enfortumabem vedotinem a leukopenií, mykotickými infekcemi a infekcemi močových cest za možnou. Informace o přípravku u přípravků obsahujících enfortumab vedotin mají být doplněny odpovídajícím způsobem.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se enfortumabu vedotinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících enfortumab vedotin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.