

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Padcev 20 mg, prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

Padcev 30 mg, prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Padcev 20 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg enfortumab vedotina.

Padcev 30 mg, prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg enfortumab vedotina.

En ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

Enfortumab vedotin je sestavljen iz popolnoma človeškega protitelesa razreda IgG1 kapa, ki je prek maleimidokapriol-valin-citrulin veznika, ki se cepi s proteazami, konjugiran s sredstvom monometil avristatin E (MMAE), ki moti delovanje mikrotubulov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do belkast liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mišično invazivni rak sečnega mehurja

Zdravilo Padcev je v kombinaciji s pembrolizumabom indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, ki se po radikalni cistektomiji nadaljuje kot adjuvantno zdravljenje, pri odraslih bolnikih z resektabilnim mišično invazivnim rakom sečnega mehurja, ki niso primerni za kemoterapijo s cisplatinom.

Neresektabilni ali metastatski rak urotelija

Zdravilo Padcev je v kombinaciji s pembrolizumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom urotelija, ki so primerni za kemoterapijo na osnovi platine.

Lokalno napredovali ali metastatski rak urotelija

Zdravilo Padcev je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, ki so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine in zaviralec receptorja 1 programirane celične smrti ali liganda 1 programirane celične smrti (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Padcev mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo terapij proti raku. Pred začetkom zdravljenja zagotovite dober venski dostop (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Preglednica 1. Priporočeni odmerki enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom*

Indikacija	Priporočeni odmerki enfortumab vedotina	Trajanje terapije
Mišično invazivni rak sečnega mehurja, neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje	1,25 mg/kg enfortumab vedotina (do največ 125 mg za bolnike s telesno maso 100 kg ali več) na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla.	<u>Bolniki, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom</u> Neoadjuvantna: 3 cikli ali do napredovanja bolezni, ki onemogoča radikalno cistektomijo z namenom zdravljenja, oziroma do nesprejemljive toksičnosti. Adjuvantna: 6 ciklov ali do ponovitve bolezni oziroma nesprejemljive toksičnosti.
Neresektabilni ali metastatski rak urotelija	1,25 mg/kg enfortumab vedotina (do največ 125 mg za bolnike s telesno maso 100 kg ali več) na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla.	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

*Bolnikom je treba pembrolizumab dati po enfortumab vedotinu, če se dajeta na isti dan. Za dodatne informacije glede odmerka pembrolizumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab.

Preglednica 2. Priporočeni odmerki enfortumab vedotina kot monoterapija

Indikacija	Priporočeni odmerek enfortumab vedotina	Trajanje terapije
Lokalno napredovali ali metastatski rak urotelija	1,25 mg/kg enfortumab vedotina (do največ 125 mg za bolnike s telesno maso 100 kg ali več) na 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla.	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Preglednica 3. Razpored priporočenega zmanjšanja odmerkov enfortumab vedotina pri neželenih učinkih

Razpored zmanjšanja odmerkov	Raven odmerka
Začetni odmerek	od 1,25 mg/kg do 125 mg
Prvo zmanjšanje odmerka	od 1,0 mg/kg do 100 mg
Drugo zmanjšanje odmerka	od 0,75 mg/kg do 75 mg
Tretje zmanjšanje odmerka	od 0,5 mg/kg do 50 mg

Spremembe odmerka

Preglednica 4. Prekinitev, zmanjšanje ali prenehanje dajanja odmerka enfortumab vedotina

Neželeni učinek	Resnost*	Sprememba odmerka*
Kožne reakcije	Domnevni Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) ali bulozne lezije	Nemudoma prekinite dajanje in napotite v specialistično oskrbo.
	Potrjeni SJS ali TEN; 4. stopnja ali ponavljajoča se 3. stopnja	Trajno prenehajte z dajanjem.
	Poslabšanje 2. stopnje 2. stopnja z zvišano telesno temperaturo 3. stopnja	- Prekinite dajanje do dosežene 1. stopnje ali nižje. - Razmislite o napotitvi v specialistično oskrbo. - Nadaljujte z enako ravno odmerka ali razmislite o zmanjšanju odmerka za eno raven (glejte preglednico 3).
Hiperglikemija	Glukoza v krvi > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	- Prekinite dajanje, dokler povišana raven glukoze v krvi ne doseže vrednosti $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). - Nadaljujte zdravljenje z enako ravno odmerka.
Pnevmonitis/ intersticijska bolezen pljuč (ILD – interstitial lung disease)	2. stopnja	Prekinite dajanje do dosežene 1. stopnje ali nižje, nato nadaljujte z enakim odmerkom ali razmislite o zmanjšanju odmerka za eno raven (glejte preglednico 3).
	3. stopnja ali višja	Trajno prenehajte z dajanjem.
Periferna nevropatija	2. stopnja	- Prekinite dajanje do dosežene 1. stopnje ali nižje. - Pri prvi pojavitvi nadaljujte zdravljenje z enako ravno odmerka. - Pri ponovitvi prekinite dajanje do dosežene 1. stopnje ali nižje, nato nadaljujte zdravljenje z odmerkom, manjšim za eno raven (glejte preglednico 3).
	3. stopnja ali višja	Trajno prenehajte z dajanjem.

*Toksičnost je bila ocenjena v skladu z različico 5.0 skupnih kriterijev za terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0) National Cancer Institute, pri čemer je 1. stopnja blaga, 2. stopnja je zmerna, 3. stopnja je huda, 4. stopnja pa je življenjsko nevarna.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina (CrCL – creatinine clearance) > 60–90 ml/min), zmerno (CrCL 30–60 ml/min) ali hudo (CrCL 15–<30 ml/min) okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju (CrCL < 15 ml/min) enfortumab vedotin ni bil ovrednoten (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter [skupna vrednost bilirubina 1–1,5 x zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal, ULN) in katera koli vrednost AST ali skupna vrednost bilirubina $\leq$ ULN in AST > ULN] prilagajanje odmerka ni potrebno. Enfortumab vedotin je bil ovrednoten le pri omejenem številu bolnikov z zmerno in hudo okvaro jeter. Pričakuje se povečana izpostavljenost citotoksični učinkovini MMAE pri bolnikih z okvaro jeter, zaradi česar je treba bolnike pozorno spremljati glede možnih neželenih dogodkov. Zaradi pomanjkanja podatkov pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter ni mogoče podati posebnih priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Enfortumab vedotin ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo lokalno napredovalega ali metastatskega raka urotelija in mišično invazivnega raka sečnega mehurja.

Način uporabe

Zdravilo Padcev je primerno za intravensko uporabo. Priporočeni odmerek se mora dati s 30-minutno intravensko infuzijo. Enfortumab vedotin se ne sme dati kot intravenska injekcija s potiskom ali v bolusu.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Kožne reakcije

Kožne reakcije so z enfortumab vedotinom povezane zato, ker se enfortumab vedotin veže na nektin-4, ki je izražen v koži. Zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi so lahko prvi znak hude kožne reakcije; če se to zgodi, je bolnika treba opazovati.

Poročali so o blagih do zmernih kožnih reakcijah v povezavi z enfortumab vedotinom, večinoma o makulopapuloznem izpuščaju. Pojavnost kožnih reakcij je bila večja pri dajanju enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom v primerjavi z enfortumab vedotinom kot monoterapijo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z enfortumab vedotinom, je prišlo tudi do hudih neželenih učinkov na koži, vključno s SJS ali TEN, s smrtnim izidom, večinoma v prvem ciklu zdravljenja.

Bolnike je treba v prvem ciklu in med celotnim zdravljenjem spremljati, če bi prišlo do kožnih reakcij. Pri blagih do zmernih kožnih reakcijah se lahko razmisli o ustreznem zdravljenju, kot so topikalni kortikosteroidi in antihistaminiki. Pri domnevnem SJS ali TEN oziroma v primeru pojava buloznih lezij nemudoma prekinite zdravljenje in napotite bolnika v specialistično oskrbo. Histološka potrditev (v pošteev pride tudi več biopsij) je ključna za zgodnjo prepoznavo, saj lahko diagnoza in ukrepanje izboljšata prognozo. Pri potrjenem SJS ali TEN, kožnih reakcijah 4. stopnje ali ponavljajočih se kožnih reakcijah 3. stopnje trajno prenehajte z dajanjem zdravila Padcev. Pri poslabšanju kožnih reakcijah 2. stopnje, kožnih reakcijah 2. stopnje z zvišano telesno temperaturo ali kožnih reakcijah 3. stopnje je treba zdravljenje prekiniti, dokler se ne doseže 1. stopnje ali nižje, in razmisliti o napotitvi v specialistično oskrbo. Zdravljenje je treba nadaljevati z enakim odmerkom ali pa premisliti o zmanjšanju odmerka za eno raven (glejte poglavje 4.2).

Pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč (ILD)

Pri bolnikih, zdravljenih z enfortumab vedotinom, so se pojavili hudi, življenjsko nevarni primeri pnevmonitisa/ILD ali primeri pnevmonitisa/ILD s smrtnim izidom. Pojavnost pnevmonitisa/ILD, vključno s hudimi dogodki, je bila večja pri dajanju enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom v primerjavi z enfortumab vedotinom kot monoterapijo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike spremljajte, če bi prišlo do znakov in simptomov, ki kažejo na pnevmonitis/ILD, kot so hipoksija, kašelj, dispneja ali intersticijski infiltrati pri radioloških preiskavah. Pri dogodkih stopnje ≥ 2 je potrebno uporabiti kortikosteroide (npr. začetni odmerek 1–2 mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta, ki se ga znižuje).

Pri pnevmonitisu/ILD 2. stopnje prekinite dajanje zdravila Padcev in razmislite o zmanjšanju odmerka. Pri pnevmonitisu/ILD 3. stopnje ali višje trajno prenehajte z dajanjem zdravila Padcev (glejte poglavje 4.2).

Hiperglikemija

Pri bolnikih s predhodno obstoječim diabetesom mellitusom ali brez njega, ki so bili zdravljeni z enfortumab vedotinom, je prišlo do hiperglikemije in diabetične ketoacidoze (DKA), vključno s smrtnima primeroma (glejte poglavje 4.8). Hiperglikemija se je pogosteje pojavila pri bolnikih s predhodno obstoječo hiperglikemijo ali visokim indeksom telesne mase (≥ 30 kg/m²). Iz kliničnih študij so bili izključeni bolniki z izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 8 %. Raven glukoze v krvi je treba spremljati pred odmerjanjem in periodično med zdravljenjem, kot je klinično indicirano pri bolnikih, pri katerih je prisotno ali možno tveganje za diabetes mellitus ali hiperglikemijo. Če je raven glukoze v krvi povišana na več kot 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl), je treba dajanje zdravila Padcev prekiniti, dokler raven glukoze v krvi ni $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl), in bolnika ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.2).

Resne in oportunistične okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Padcev, so poročali o resnih okužbah, kot sta sepsa ali pljučnica (vključno s smrtnimi izidi), in oportunističnih okužbah, kot so glivične okužbe. Med zdravljenjem je treba bolnike skrbno spremljati zaradi pojava možnih resnih in oportunističnih okužb.

Periferna nevropatija

V povezavi z enfortumab vedotinom se je pojavila periferna nevropatija, večinoma periferna senzorična nevropatija, vključno z reakcijami 3. stopnje ali višje (glejte poglavje 4.8). Iz kliničnih študij so bili izključeni bolniki s predhodno obstoječo periferno nevropatijo 2. ali višje stopnje. Bolnike je treba spremljati, če bi se pri njih pojavili simptomi nove periferne nevropatije ali njenega poslabšanja, saj se lahko pri teh bolnikih zahteva zakasnitev, zmanjšanje odmerka ali prenehanje dajanja enfortumab vedotina (glejte preglednico 3). Dajanje zdravila Padcev je treba trajno prenehati pri periferni nevropatiji 3. stopnje ali višje (glejte poglavje 4.2).

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z enfortumab vedotinom, so se pojavile očesne bolezni, večinoma suhe oči (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati, če bi se pri njih pojavile očesne bolezni. Za profilakso suhih oči razmislite o uporabi umetnih solz in bolnika napotite na oftalmološki pregled, če se očesni simptomi ne odpravijo ali se poslabšajo.

Ekstravazacija na mestu infuzije

Po dajanju enfortumab vedotina so opazili poškodbe kože in mehkega tkiva, ko je prišlo do ekstravazacije (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom dajanja zdravila Padcev zagotovite dober venski pristop in med dajanjem spremljajte mesto infuzije, če bi prišlo do ekstravazacije. Če pride do ekstravazacije, zaustavite infuzijo in spremljajte bolnika, če bi prišlo do neželenih učinkov.

Embrio-fetalna toksičnost in kontracepcija

Nosečnice je treba obvestiti o morebitnem tveganju za plod (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Ženskam v reproduktivni dobi je treba svetovati, naj v 7 dneh pred začetkom zdravljenja z enfortumab vedotinom opravijo test nosečnosti ter naj med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim, zdravljenim z enfortumab vedotinom, se odsvetuje, da med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Padcev spočnejo otroka.

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika

Predpisovalec se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Padcev, vključno s kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom. Bolniku je treba ob vsaki izdaji recepta zagotoviti navodilo za uporabo za bolnika in kartico za bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije enfortumab vedotina glede interakcije zdravil se niso izvedle. Sočasno odmerjanje enfortumab vedotina in zdravil (substratov), ki se presnavljajo z encimom CYP3A4, ne povzroči klinično pomembnega tveganja za sprožanje indukcijo farmakokinetičnih interakcij (glejte poglavje 5.2).

Učinki drugih zdravil na enfortumab vedotin

Zaviralci, substrati ali induktorji encima CYP3A4

Na podlagi na fiziologiji temelječega farmakokinetičnega modeliranja (PBPK) pri sočasni uporabi enfortumab vedotina s ketokonazolom (kombinirani zaviralec P-glikoproteina in močni zaviralec encima CYP3A) se za nekonjugirani MMAE predvideva majhno povečanje vrednosti C_{max} in AUC, pri čemer izpostavljenost konjugatu protitelesa in zdravila ostane nespremenjena. Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encima CYP3A4 se svetuje previdnost. Bolnike, ki sočasno prejemajo močne zaviralce encima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) je treba pozorneje spremljati glede znakov toksičnosti.

Za nekonjugirani MMAE se ne predvideva, da bo spremenil AUC sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati CYP3A4 (npr. midazolam).

Močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) lahko zmerno zmanjšajo izpostavljenost nekonjugiranega MMAE (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Za ženske v reproduktivni dobi se priporoča, da v 7 dneh pred začetkom zdravljenja opravijo test nosečnosti. Ženskam v reproduktivni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim, zdravljenim z enfortumab vedotinom, se odsvetuje, da med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Padcev spočnejo otroka.

Nosečnost

Glede na izsledke študij na živalih lahko zdravilo Padcev škoduje plodu, če se daje nosečnicam. Embrio-fetalne razvojne študije na podganjih samicah so pokazale, da je intravensko dajanje enfortumab vedotina povzročilo zmanjšano število plodov, sposobnih za preživetje, zmanjšane velikosti legla in povečano število zgodnjih resorpcij (glejte poglavje 5.3). Zdravila Padcev ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se enfortumab vedotin izloča v materino mleko. Tveganja za dojene otroke ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Padcev in v obdobju še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Pri podganah je po ponavljajočem se odmerjanju enfortumab vedotina prišlo do toksičnega učinka na testise; ta učinek lahko povzroči spremembe plodnosti pri moških. Za MMAE je bilo ugotovljeno, da ima aneogene lastnosti (glejte poglavje 5.3). Zato se moškim, zdravljenim s tem zdravilom, svetuje, da pred zdravljenjem zamrznejo vzorce sperme in jih shranijo. Ni podatkov o učinku zdravila Padcev na plodnost človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Padcev nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom

Kadar se enfortumab vedotin daje v kombinaciji s pembrolizumabom, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab pred začetkom zdravljenja.

Mišično invazivni rak sečnega mehurja

Varnost enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom je bila ocenjena pri 167 bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek 1,25 mg/kg enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom v študiji 3. faze (EV-303) (glejte preglednico 5). Mediana trajanja izpostavljenosti bolnikov enfortumab vedotinu in pembrolizumabu je znašala 6,3 meseca (razpon: od 0,03 do 19,7 meseca). Mediana trajanja izpostavljenosti samo enfortumab vedotinu je znašala 5,5 meseca (razpon: od 0,03 do 14,1 meseca).

Najpogostejši neželeni učinki v povezavi z enfortumab vedotinom v kombinaciji s pembrolizumabom so bili pruritus (47,3 %), alopecija (34,7 %), diareja (34,1 %), utrujenost (32,3 %), anemija (30,5 %), zmanjšan apetit (28,1 %), disgevizija (28,1 %), navzea (25,7 %), izpuščaj (25,1 %), povišana vrednost aspartat aminotransferaze (24 %), zmanjšanje telesne teže (19,8 %), povišana vrednost alanin aminotransferaze (19,2 %), makulopapulozni izpuščaj (16,2 %), suha koža (15 %), hipotiroidizem (14,4 %), periferna senzorična nevropatija (13,8 %), hiperglikemija (12,6 %) in periferna nevropatija (10,2 %).

Najpogostejši (≥ 2 %) resni neželeni učinek je bila diareja (2,4 %). Enainštirideset odstotkov bolnikov je trajno prekinilo jemanje enfortumab vedotina zaradi neželenih učinkov, pri čemer je bil najpogostejši neželeni učinek (≥ 2 %), ki je privedel do prekinitve jemanja odmerkov, periferna senzorična nevropatija (2,4 %).

Neželeni učinki, ki so povzročili začasno prekinitve jemanja odmerkov enfortumab vedotina, so nastopili pri 44 % bolnikov; najpogostejši (≥ 2 %) neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve jemanja odmerkov, so bili diareja (4,2 %), izpuščaj (4,2 %), nevtropenija (3,6 %), utrujenost (3 %), hiperglikemija (3 %) in pruritus (2,4 %).

Pri 17 % bolnikov je bilo treba odmerek enfortumab vedotina zmanjšati zaradi neželenega učinka, pri čemer sta bila najpogostejša neželena učinka (≥ 2 %), ki sta privedla do zmanjšanja odmerka, izpuščaj (2,4 %) in zmanjšanje telesne mase (2,4 %).

Neresektabilni ali metastatski rak urotelija

Varnost enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom je bila ocenjena pri 564 bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek 1,25 mg/kg enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom v eni študiji 2. faze (EV-103) in eni študiji 3. faze (EV-302) (glejte preglednico 5). Mediana trajanja izpostavljenosti bolnikov enfortumab vedotinu v kombinaciji s pembrolizumabom je znašala 9,4 meseca (razpon: od 0,3 do 34,4 meseca).

Najpogostejši neželeni učinki v povezavi z enfortumab vedotinom v kombinaciji s pembrolizumabom so bili periferna senzorična nevropatija (53,4 %), pruritus (41,1 %), utrujenost (40,4 %), diareja (39,2 %), alopecija (38,5 %), makulopapulozni izpuščaj (36 %), zmanjšanje telesne mase (36 %), zmanjšan apetit (33,9 %), navzea (28,4 %), anemija (25,7 %), disgevizija (24,3 %), suha koža (18,1 %), povišana vrednost alanin aminotransferaze (16,8 %), hiperglikemija (16,7 %), povišana vrednost aspartat aminotransferaze (15,4 %), suhe oči (14,4 %), bruhanje (13,3 %), makularni izpuščaj (11,3 %), hipotiroidizem (10,5 %) in nevtropenija (10,1 %).

Najpogostejša (≥ 2 %) resna neželena učinka sta bila diareja (3 %) in pnevmonitis (2,3 %). Šestintrideset odstotkov bolnikov je trajno prekinilo jemanje enfortumab vedotina zaradi neželenih učinkov, pri čemer sta bila najpogostejša neželena učinka (≥ 2 %), ki sta privedla do prekinitve jemanja odmerkov, periferna senzorična nevropatija (12,2 %) in makulopapulozni izpuščaj (2 %).

Neželeni učinki, ki so povzročili začasno prekinitve jemanja odmerkov enfortumab vedotina, so nastopili pri 72 % bolnikov; najpogostejši (≥ 2 %) neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve jemanja odmerkov, so bili periferna senzorična nevropatija (17 %), makulopapulozni izpuščaj (6,9 %), diareja (4,8 %), utrujenost (3,7 %), pnevmonitis (3,7 %), hiperglikemija (3,4 %), nevtropenija (3,2 %), povišana vrednost alanin aminotransferaze (3 %), pruritus (2,3 %) in anemija (2 %).

Pri 42,4 % bolnikov je bilo treba odmerek enfortumab vedotina zmanjšati zaradi neželenega učinka, pri čemer so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 2 %), ki so privedli do zmanjšanja odmerka, periferna senzorična nevropatija (9,9 %), makulopapulozni izpuščaj (6,4 %), utrujenost (3,2 %), diareja (2,3 %) in nevtropenija (2,1 %).

Enfortumab vedotin kot monoterapija

Varnost enfortumab vedotina kot monoterapije je bila ocenjena pri 793 bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek 1,25 mg/kg enfortumab vedotina v dveh študijah 1. faze (EV-101 in EV-102), treh študijah 2. faze (EV-103, EV-201 in EV-203) in eni študiji 3. faze (EV-301) (glejte preglednico 5). Mediana trajanja izpostavljenosti bolnikov enfortumab vedotinu je znašala 4,7 meseca (razpon: od 0,3 do 55,7 mesecev).

Najpogostejši neželeni učinki v povezavi z enfortumab vedotinom so bili alopecija (47,7 %), zmanjšan apetit (47,2 %), utrujenost (46,8 %), diareja (39,1 %), periferna senzorična nevropatija (38,5 %), navzea (37,8 %), pruritus (33,4 %), disgevizija (30,4 %), anemija (29,1 %), zmanjšanje telesne teže (25,2 %), makulopapulozni izpuščaj (23,6 %), suha koža (21,8 %), bruhanje (18,7 %), povišana

vrednost aspartat aminotransferaze (17 %), hiperglikemija (14,9 %), suhe oči (12,7 %), povišana vrednost alanin aminotransferaze (12,7 %) in izpuščaj (11,6 %).

Najpogostejša (≥ 2 %) resna neželena učinka sta bila diareja (2,1 %) in hiperglikemija (2,1 %). Enaindvajset odstotkov bolnikov je trajno prekinilo jemanje enfortumab vedotina zaradi neželenih učinkov, pri čemer je bil najpogostejši neželeni učinek (≥ 2 %), ki je privedel do prekinitve jemanja odmerkov, periferna senzorična nevropatija (4,8 %). Neželeni učinki, ki so povzročili začasno prekinitve jemanja odmerkov, so nastopili pri 62 % bolnikov; najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do začasne prekinitve jemanja odmerkov, so bili periferna senzorična nevropatija (14,8 %), utrujenost (7,4 %), makulopapulozni izpuščaj (4 %), povišana vrednost aspartat aminotransferaze (3,4 %), povišana vrednost alanin aminotransferaze (3,2 %), anemija (3,2 %), hiperglikemija (3,2 %), zmanjšano število nevtrofilcev (3 %), diareja (2,8 %), izpuščaj (2,4 %) in periferna senzorična nevropatija (2,1 %). Pri osemintridesetih odstotkih bolnikov je bilo treba odmerek zmanjšati zaradi neželenega učinka, pri čemer so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 2 %), ki so privedli do zmanjšanja odmerka, periferna senzorična nevropatija (10,3 %), utrujenost (5,3 %), makulopapulozni izpuščaj (4,2 %) in zmanjšan apetit (2,1 %).

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami enfortumab vedotina kot monoterapije ali v kombinaciji s pembrolizumabom oziroma poročani na podlagi uporabe po prihodu enfortumab vedotina na trg, so v tem poglavju navedeni glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Preglednica 5. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z enfortumab vedotinom

Pogostnost	Monoterapija	V kombinaciji s pembrolizumabom
Okužbe in infestacije		
zelo pogosti	okužba sečil	okužba sečil
pogosti	sepsa, pljučnica	sepsa, pljučnica
neznana pogostnost ¹	glivična okužba	glivična okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
zelo pogosti	anemija	anemija
pogosti	Trombocitopenija, levkopenija	trombocitopenija, levkopenija
neznana pogostnost ¹	nevtropenija, febrilna nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev	nevtropenija, febrilna nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev
Bolezni endokrinega sistema		
zelo pogosti		hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje		
zelo pogosti	hiperglikemija, zmanjšan apetit	hiperglikemija, zmanjšan apetit
neznana pogostnost ¹	diabetična ketoacidoza	diabetična ketoacidoza
Bolezni živčevja		
zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disgevizija	periferna senzorična nevropatija, disgevizija
pogosti	periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna sensorimotorična nevropatija, parestezija, hipestezija, motnja pri hoji, mišična oslabeledost	Periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna sensorimotorična nevropatija, parestezija, hipestezija, motnja pri hoji, mišična oslabeledost, nevrotoksičnost
občasni	demielinizacijska polinevropatija, polinevropatija, nevrotoksičnost, motorična disfunkcija, disestezija, mišična atrofija, nevralgija, pareza peronealnega živca, senzorični izpad, pekoč občutek na koži, pekoč občutek	disestezija, polinevropatija, miastenija gravis, nevralgija, pareza peronealnega živca, pekoč občutek na koži
Očesne bolezni		
zelo pogosti	suhe oči	suhe oči
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
pogosti	pnevmonitis/ILD ²	pnevmonitis/ILD ²

Pogostnost	Monoterapija	V kombinaciji s pembrolizumabom
Bolezni prebavil		
zelo pogosti	diareja, bruhanje, navzea	diareja, bruhanje, navzea
Bolezni kože in podkožja		
zelo pogosti	alopecija, pruritus, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, suha koža	alopecija, pruritus, makulopapulozni izpuščaj, suha koža
pogosti	izbruh sprememb na koži zaradi zdravila, eksfoliacija kože, konjunktivitis, bulozni dermatitis, mehurjasti izpuščaj, stomatitis, palmo-plantarna eritrodisesteziya, ekcem, eritem, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, vezikularni izpuščaj	izpuščaj, eksfoliacija kože, konjunktivitis, bulozni dermatitis, mehurjasti izpuščaj, stomatitis, palmo-plantarna eritrodisesteziya, ekcem, eritem, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, vezikularni izpuščaj, dermatitis
občasni	generalizirani eksfoliativni dermatitis, multiformni eritem, eksfoliativni izpuščaj, pemfigoid, makulovezikularni izpuščaj, dermatitis, alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, intertrigo, draženje kože, stazični dermatitis, krvav mehurjast izpuščaj	izbruh sprememb na koži zaradi zdravila, generalizirani eksfoliativni dermatitis, multiformni izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, pemfigoid, alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, intertrigo, draženje kože, stazični dermatitis
neznana pogostnost ¹	toksična epidermalna nekroliza, hiperpigmentacija kože, sprememba barve kože, motnja pigmentacije, Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroza, simetrični intertriginozni in fleksoralni eksantem, povezan z zdravilom	toksična epidermalna nekroliza, hiperpigmentacija kože, sprememba barve kože, motnja pigmentacije, Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalna nekroza, simetrični intertriginozni in fleksoralni eksantem, povezan z zdravilom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
občasni		miozitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
zelo pogosti	utrujenost	utrujenost
pogosti	ekstravazacija na mestu infuzije	ekstravazacija na mestu infuzije
Preiskave		
zelo pogosti	povišana vrednost alanin aminotransferaze, povišana vrednost aspartat aminotransferaze, zmanjšanje telesne teže	povišana vrednost alanin aminotransferaze, povišana vrednost aspartat aminotransferaze, zmanjšanje telesne teže
pogosti		zvišana lipaza
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
pogosti	reakcije, povezane z infuzijo	reakcije, povezane z infuzijo

¹Glede na globalno izkušnjo po začetku trženja.

² Vključuje: sindrom akutne respiratorne stiske, avtoimunska bolezen pljuč, imunsko posredovano bolezen pljuč, intersticijsko bolezen pljuč, motnost pljuč, organizirajočo pljučnico, pnevmonitis, pljučno fibrozo, pljučno toksičnost, pljučno sarkoidozo in sarkoidozo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Pri skupno 159 bolnikih so ugotavljali imunogenost enfortumab vedotina po jemanju enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom za zdravljenje mišično invazivnega raka sečnega mehurja; pri 3 bolnikih so v izhodišču potrdili, da so pozitivni na protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody), pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču negativni (n = 156), pa sta bila po izhodišču pozitivna skupno 2 (1,3 %) bolnika.

Pri skupno 490 bolnikih so ugotavljali imunogenost enfortumab vedotina po jemanju enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom za zdravljenje neresektabilnega ali metastatskega raka urotelija; pri 24 bolnikih so v izhodišču potrdili, da so pozitivni na protitelesa proti zdravilu, pri čemer je bilo med bolniki, ki so bili v izhodišču negativni (n = 466), po izhodišču pozitivnih skupno 14 (3 %) bolnikov.

Pri skupno 697 bolnikih so ugotavljali imunogenost 1,25 mg/kg enfortumab vedotina kot monoterapije; pri 16 bolnikih so v izhodišču potrdili, da so pozitivni na protitelesa proti zdravilu, pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču negativni (n = 681), pa je bilo po izhodišču pozitivnih skupno 24 (3,5 %) bolnikov.

Pojavnost tvorbe protiteles proti enfortumab vedotinu zaradi zdravljenja je bila skladna, ko je bila ocenjena po dajanju enfortumab vedotina kot monoterapije in v kombinaciji s pembrolizumabom.

Zaradi omejenega števila bolnikov s protitelesi proti zdravilu Padcev ni mogoče sklepati o morebitnem učinku imunogenosti na učinkovitost, varnost ali farmakokinetiko.

Kožne reakcije

V kliničnih študijah enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom so se kožne reakcije pojavile pri 89 % (648) od 731 bolnikov, večina teh kožnih reakcij pa je vključevala makulopapulozni izpuščaj, makularni izpuščaj, izpuščaj in papulozni izpuščaj. Hude kožne reakcije (3. ali 4. stopnje) so se pojavile pri 19 % (135) bolnikov (3. stopnja: 17 %, 4. stopnja: 2 %). Do smrtnega dogodka zaradi toksične epidermalne nekrolize je prišlo pri enem bolniku. Mediana časa do pojava hudih kožnih reakcij je znašala 1,6 meseca (razpon: od 0,1 do 17,2 meseca). Pri zadnji oceni so se pri 76 % bolnikov, pri katerih je prišlo do kožnih reakcij in pri katerih so bili na voljo podatki glede odpravljanja kožnih reakcij (n = 496), ti neželeni učinki popolnoma odpravili, pri 16 % je prišlo do delnega izboljšanja, pri 8 % bolnikov pa ni bilo izboljšanja. Od 24 % bolnikov s preostalimi kožnimi reakcijami pri zadnji oceni je do dogodkov 2. ali višje stopnje prišlo pri 25 % bolnikov.

V kliničnih študijah enfortumab vedotina kot monoterapije so se kožne reakcije pojavile pri 57 % (452) od 793 bolnikov, zdravljenih z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. Hude kožne reakcije (3. ali 4. stopnje) so se pojavile pri 14 % (108) bolnikov, večina teh reakcij pa je vključevala makulopapulozni izpuščaj, stomatitis, eritematozni izpuščaj, izpuščaj ali izbruh sprememb na koži zaradi zdravila. Mediana časa do pojava hudih kožnih reakcij je znašala 0,7 meseca (razpon: od 0,1 do 8,2 meseca). Pri 4,3 % (34) bolnikov je prišlo do resnih kožnih reakcij. Pri zadnji oceni so se pri

61 % bolnikov, pri katerih je prišlo do kožnih reakcij in pri katerih so bili na voljo podatki glede odpravljanja kožnih reakcij (n = 366), ti neželeni učinki popolnoma odpravili, pri 24 % je prišlo do delnega izboljšanja, pri 15 % bolnikov pa ni bilo izboljšanja. Od 39 % bolnikov s preostalimi kožnimi reakcijami pri zadnji oceni je do dogodkov 2. stopnje ali višje prišlo pri 38 % bolnikov.

Pnevmonitis/ILD

V kliničnih študijah enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom se je pnevmonitis/ILD pojavil pri 9,4% (69) bolnikih od 731 bolnikov. Do hudega pnevmonitisa/ILD (3. ali 4. stopnje) je prišlo pri 20 bolnikih (3. stopnja: 2,3 %, 4. stopnja: 0,4 %). Pnevmonitis/ILD je privedel do prekinitve zdravljenja z enfortumab vedotinom pri 2,1 % bolnikov. Pri treh bolnikih je prišlo do smrtnega izida pnevmonitisa/ILD. Mediani čas do pojava pnevmonitisa/ILD katere koli stopnje je bil 4,1 meseca (razpon: od 0,3 do 26,2 meseca).

V kliničnih študijah enfortumab vedotina kot monoterapije se je pnevmonitis/ILD pojavil pri 3,3 % (26) bolnikih od 793 bolnikov, zdravljenih z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do hudega (3. ali 4. stopnja) pnevmonitisa/ILD (3. stopnja: 0,5 %, 4. stopnja: 0,3 %). Pnevmonitis/ILD je privedel do prekinitve zdravljenja z enfortumab vedotinom pri 0,5 % bolnikov. Pnevmonitis/ILD ni povzročil smrti. Mediani čas do pojava pnevmonitisa/ILD katere koli stopnje je bil 2,7 meseca (razpon: od 0,6 do 6,0 mesecev), mediana trajanja pa 1,6 meseca (razpon: 0,1 do 43,0 mesecev). Od 26 bolnikov, pri katerih se je pojavil pnevmonitis/ILD, so pri 8 (30,8 %) bolnikih simptomi izzveneli.

Hiperglikemija

V kliničnih študijah enfortumab vedotina kot monoterapije se je hiperglikemija (količina glukoze v krvi > 13,9 mmol/l) pojavila pri 17 % (133) od 793 bolnikov, zdravljenih z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. Pri 2,5 % bolnikov je prišlo do resnih dogodkov hiperglikemije, pri 7 % bolnikov se je razvila huda hiperglikemija (3. ali 4. stopnje) in pri 0,3 % bolnikov je prišlo do smrtnih dogodkov; po en dogodek hiperglikemije in drug dogodek diabetične ketoacidoze. Pojavnost hiperglikemije 3.–4. stopnje se je dosledno povečala pri bolnikih z višjim indeksom telesne mase in bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo hemoglobina A1c (HbA1c). Mediana časa do pojava hiperglikemije je znašala 0,5 meseca (razpon: od 0 do 20,3 meseca). Pri zadnji oceni so se pri 66 % bolnikov, pri katerih je prišlo do hiperglikemije in pri katerih so bili na voljo podatki glede odpravljanja hiperglikemije (n = 106), ti neželeni učinki popolnoma odpravili, pri 19 % je prišlo do delnega izboljšanja, pri 15 % bolnikov pa ni bilo izboljšanja. Od 34 % bolnikov s preostalo hiperglikemijo pri zadnji oceni je do dogodkov 2. stopnje ali višje prišlo pri 64 % bolnikov.

Periferna nevropatija

V kliničnih študijah enfortumab vedotina kot monoterapije se je periferna nevropatija pojavila pri 53 % (422) od 793 bolnikov, zdravljenih z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. Pri 5 % bolnikov je prišlo do hude periferne nevropatije (3. ali 4. stopnje), vključno s senzoričnimi in motoričnimi dogodki. Mediana časa do pojava periferne nevropatije 2. stopnje ali višje je znašala 5 mesecev (razpon: od 0,1 do 20,2 meseca). Pri zadnji oceni so se pri 14 % bolnikov, ki so imeli nevropatijo in pri katerih so bili na voljo podatki glede odpravljanja nevropatije (n = 340), ti neželeni učinki popolnoma odpravili, pri 46 % je prišlo do delnega izboljšanja, pri 41 % bolnikov pa ni bilo izboljšanja. Od 86 % bolnikov s preostalo nevropatijo pri zadnji oceni je do dogodkov 2. stopnje ali višje prišlo pri 51 % bolnikov.

Očesne bolezni

V kliničnih študijah enfortumab vedotina kot monoterapije je pri 30 % bolnikov zaradi zdravljenja z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina prišlo do pojava suhega očesa. Pri 1,5 % bolnikov se je zaradi pojava suhega očesa zdravljenje začasno prekinilo, trajno pa prenehalo pri 0,1 % bolnikov. Hud pojav suhega očesa (3. stopnje) se je pojavil le pri 3 bolnikih (0,4 %). Mediana časa do pojava suhega očesa pa je znašala 1,7 meseca (razpon: od 0 do 30,6 mesecev).

Posebne populacije

Starejši

Enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom so preučevali pri 202 bolnikih, mlajših od 65 let, in pri 529 bolnikih, starih 65 let ali več. Na splošno je bila pogostnost neželenih dogodkov večja pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starimi < 65 let, zlasti pri resnih neželenih dogodkih (58,8 % oziroma 40,1 %) in dogodkih 3. stopnje ali višje (79,8 % oziroma 65,3 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje enfortumab vedotina ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno spremljati, če bi se pojavili neželeni učinki, in ustrezno uvesti podporno zdravljenje, pri čemer je treba upoštevati, da razpolovni čas znaša 3,6 dneva (konjugat protitelesa in zdravila) in 2,6 dneva (MMAE).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FX13

Mehanizem delovanja

Enfortumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila, ki cilja na nektin-4 (ADC) – adhezijski protein na površini rakavih celic urotelija. Sestavljen je iz popolnoma človeškega protitelesa razreda IgG1 kapa, ki je prek maleimidokaproil-valin-citrulin-veznika, ki se cepi s proteazami, konjugiran s sredstvom MMAE, ki moti delovanje mikrotubulov. Neklinični podatki kažejo, da do dejavnosti enfortumab vedotina proti rakavim celicam pride zaradi vezave konjugata protitelesa in zdravila na celice, pri katerih se izraža nektin-4, čemur sledita internalizacija kompleksa konjugata protitelesa in zdravila ter nektina-4 in nato še sproščanje MMAE prek proteolitske cepitve. Sproščanje MMAE moti mrežo mikrotubulov v celici, kar posledično inducira zaustavitev celičnega cikla, apoptozo in imunogeno smrt celic. MMAE, ki se sprosti iz celic, na katere cilja enfortumab vedotin, se lahko razprši v bližnje celice z manjšim izražanjem nektina-4, kar povzroči smrt citotoksičnih celic. Kombinacija enfortumab vedotina z zaviralci PD-1 povzroči povečano protitumorsko delovanje,

skladno s komplementarnimi mehanizmi celične citotoksičnosti, sprožene z MMAE, in sprožitvijo imunogene smrti celic, ter poveča delovanje imunskega sistema z zaviranjem PD-1.

Kardialna elektrofiziologija

Enfortumab vedotin pri priporočenem odmerku 1,25 mg/kg ni imel nobenega klinično pomembnega učinka na podaljšanje intervala QTc glede na podatke o EKG iz študije, izvedene na bolnikih z napredujočim rakom urotelija.

Klinična učinkovitost in varnost

Enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom

EV-303 (KEYNOTE-905)

Učinkovitost zdravila Padcev v kombinaciji s pembrolizumabom kot neoadjuvantnega zdravljenja, ki se nato nadaljuje po radikalni cistektomiji kot adjuvantno zdravljenje, so ocenili v študiji EV-303 (KEYNOTE-905), odprti, randomizirani, multicentrični študiji 3. faze, v katero so bili vključeni bolniki, ki so prejeli neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje z enfortumab vedotinom v kombinaciji s pembrolizumabom, ter bolniki, pri katerih je bila opravljena radikalna cistektomija in disekcija pelvičnih bezgavk. Glavno merilo primernosti je bil predhodno nezdravljen mišično invazivni rak sečnega mehurja cT2-T4aN0M0 ali cT1-T4aN1M0 pri bolnikih, ki niso bili primerni za kemoterapijo s cisplatinom ali pa so jo zavrnili ter so bili primerni za radikalno cistektomijo in disekcijo pelvičnih bezgavk, ne glede na stanje izražanja PD-L1. Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo, ki so potrebovali sistemsko terapijo v 2 letih od zdravljenja, ali z bolezenskim stanjem, ki je zahtevalo imunosupresijo, niso bili primerni.

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1, in sicer za prejetje enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom kot neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja, za prejetje neoadjuvantne in adjuvantne monoterapije s pembrolizumabom ali samo za radikalno cistektomijo in disekcijo pelvičnih bezgavk. Preskušanje domnev je bilo posodobljeno, da bi se prioritizirala primerjava skupine, ki je prejela enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom, in skupine, pri kateri je bila načrtovana samo radikalna cistektomija in disekcija pelvičnih bezgavk, pri preživetju brez dogodkov. Randomizacija v skupino, ki je prejela monoterapijo s pembrolizumabom, je bila predčasno prekinjena. Ocena učinkovitosti je temeljila na primerjavi med naslednjima skupinama zdravljenja:

- Enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom (n = 170): neoadjuvantno zdravljenje z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina, ki se daje kot 30-minutna intravenska infuzija na 1. in 8. dan, ter neoadjuvantno zdravljenje z 200 mg pembrolizumaba, ki se daje 30 minut na 1. dan vsakega 3-tedenskega (21-dnevnega) cikla tekom 3 ciklov. Po radikalni cistektomiji in disekciji pelvičnih bezgavk sledi adjuvantno zdravljenje z 1,25 mg/kg enfortumab vedotina, ki se daje 30 minut na 1. in 8. dan vsakega 3-tedenskega (21-dnevnega) cikla tekom 6 ciklov, ter adjuvantno zdravljenje z

200 mg pembrolizumaba, ki se daje 30 minut na 1. dan vsakega 3-tedenskega (21-dnevnega) cikla tekom 14 ciklov.

- Samo radikalna cistektomija in disekcija pelvičnih bezgavk (n = 174).

Zdravljenje se je nadaljevalo do zaključka, napredovanja bolezni, ki je onemogočalo radikalno cistektomijo in disekcijo pelvičnih bezgavk, neizvedbe radikalne cistektomije ali disekcije pelvičnih bezgavk ali njune zavrnitve, ponovitve bolezni v adjuvantni fazi ali nesprejemljive toksičnosti. Ocena stanja tumorja je bila izvedena v izhodišču, v obdobju do 5 tednov pred radikalno cistektomijo in disekcijo pelvičnih bezgavk ter 6 tednov po kirurškem posegu. Po opravljeni radikalni cistektomiji in disekciji pelvičnih bezgavk so oceno stanja tumorja izvajali vsakih 12 tednov do 2 leti ter vsakih 24 tednov po tem obdobju. Randomizacija je bila stratificirana glede na stadij tumorja (T2N0 v primerjavi s T3/T4aN0 v primerjavi s T1-T4aN1), primernost za zdravljenje s cisplatinom (za prejetje cisplatina neprimerni bolniki v primerjavi z bolniki, ki so bili primerni za zdravljenje s cisplatinom, vendar so ga zavrnili) ter geografsko območje (Združene države v primerjavi z Evropsko unijo v primerjavi s preostankom sveta).

Mediana starosti je znašala 73 let (razpon: od 46 do 87 let), 78 % je bilo moških in 78 % belcev. Bolniki so imeli izhodiščno oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0–1 (86 %) ali 2 (14 %). Sedemindeset odstotkov bolnikov je imelo vrednost CPS 10 ali več, 52 % bolnikov pa vrednost CPS, manjšo od 10. Osemnajst odstotkov bolnikov je bilo v stadiju T2N0, 77 % v stadiju T3/T4aN0 in 5 % v stadiju T1-T4aN1. V izhodišču je imelo 41 % bolnikov očistek kreatinina 60 ml/min ali več, 59 % bolnikov pa manj kot 60 ml/min, vendar 30 ml/min ali več, 0,3 % bolnikov pa je imelo očistek kreatinina pod 30 ml/min. Enaindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo histološko potrjen rak urotelija, 4 % jih je imelo mešani skvamozni rak urotelija, 3 % mešani zležni rak urotelija, 2 % bolnikov pa sta imela druge histološke različice mešanega raka urotelija.

V celotni populaciji je radikalni cistektomiji in disekciji pelvičnih bezgavk dejansko bilo podvrženih 149 (88 %) bolnikov v skupini, ki je prejela enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom, in 156 (90 %) bolnikov v skupini, predvideni za samo radikalno cistektomijo in disekcijo pelvičnih bezgavk. Pri 100 bolnikih iz skupine, ki je bila zdravljena z enfortumab vedotinom v kombinaciji s pembrolizumabom, je bilo začeto adjuvantno zdravljenje, 43 bolnikov pa je zaključilo vse načrtovane cikle.

Merilo primarnega izida učinkovitosti je bilo preživetje brez dogodkov (EFS – event-free survival) v skladu z oceno slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR – blinded independent central review). Merilo sekundarnega izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje in stopnja patološkega popolnega odziva (pCR – pathological complete response) v skladu z oceno slepega neodvisnega patološkega pregleda (BIPR – blinded independent pathology review).

Študija je pokazala statistično pomembna izboljšanja EFS, OS in pCR pri bolnikih, ki so prejeli neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje z enfortumab vedotinom v kombinaciji s pembrolizumabom, v primerjavi z bolniki, pri katerih je bila opravljena samo radikalna cistektomija in disekcija pelvičnih bezgavk. Mediani čas spremljanja v tej študiji je znašal 18,5 meseca (razpon: od 0,6 do 53,7 meseca).

Preglednica 6, sliki 1 in 2 povzemajo rezultate učinkovitosti študije EV-303.

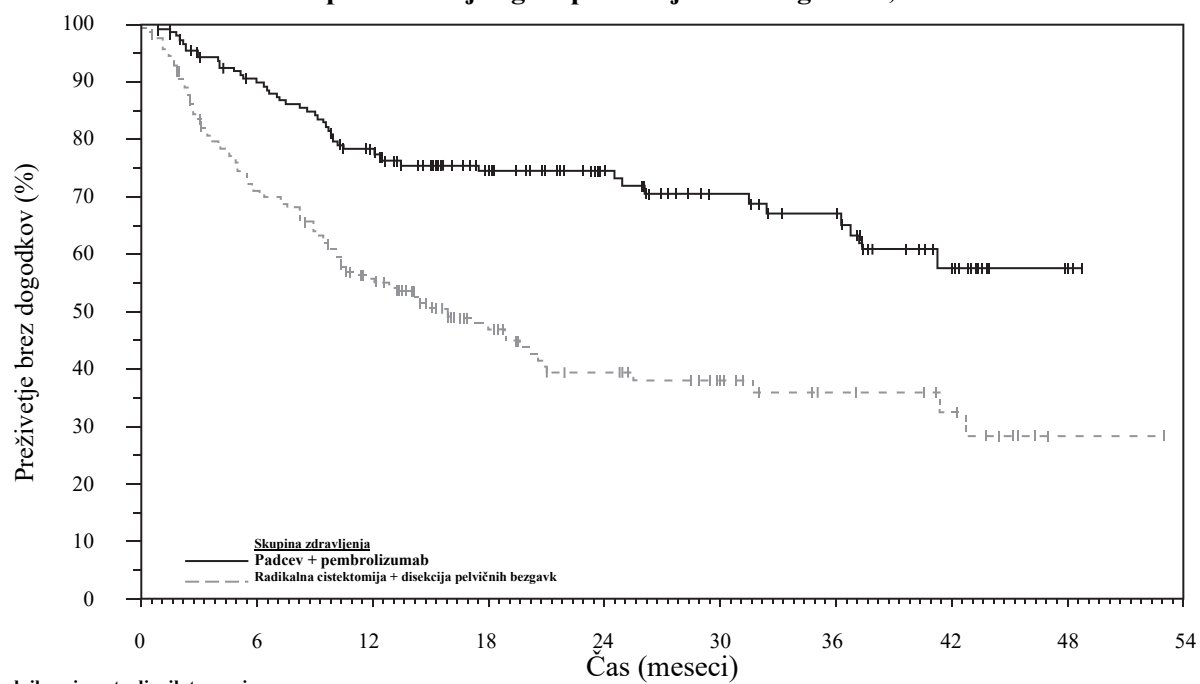
Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti v študiji EV-303

Končna točka	Padcev + pembrolizumab n=170	Samo radikalna cistektomija in disekcija pelvičnih bezgavk n=174
Preživetje brez dogodkov ^a		
število (%) bolnikov z dogodki	48 (28,2)	95 (54,6)
mediana v mesecih (95-% IZ) ^b	ND (37,3; ND)	15,7 (10,3; 20,5)
razmerje ogroženosti ^c (95-% IZ)	0,40 (0,28; 0,57)	
1-stranska p-vrednost ^d	< 0,0001	
Celokupno preživetje		
število (%) bolnikov z dogodki	38 (22,4)	68 (39,1)
mediana v mesecih (95-% IZ) ^b	ND (ND; ND)	41,7 (31,8; ND)
razmerje ogroženosti ^c (95-% IZ)	0,50 (0,33; 0,74)	
1-stranska p-vrednost ^d	0,0002	
Patološki popolni odziv		
število bolnikov s pCR	97	15
stopnja pCR (%) (95-% IZ)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Ocena razlike med zdravljenjema (%) (95-% IZ) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
1-stranska p-vrednost ^e	< 0,000001	

ND = ni dosežena.

- Preživetje brez dogodkov je opredeljeno kot čas od randomizacije do katerega koli od naslednjih dogodkov: radiološko napredovanje bolezni, ki onemogoča kirurški poseg z namenom zdravljenja v skladu z oceno BICR pred radikalno cistektomijo in disekcijo pelvičnih bezgavk; neuspešnost izvedbe kirurškega posega pri udeležencih s preostalo mišično invazivno boleznijo ali katero koli boleznijo, odkrito pri radioloških preiskavah; makroskopski ostanek bolezni v času kirurškega posega (kirurg ne more dokončati kirurškega posega z namenom zdravljenja zaradi neresektabilnega tumorja ali na novo odkrite metastatske bolezni); lokalna ali oddaljena ponovitev bolezni po radikalni cistektomiji in disekciji pelvičnih bezgavk v skladu z oceno BICR na podlagi CT-ja ali slikanja z MR in/ali biopsije – če zaradi varnosti udeleženca ni mogoče opraviti biopsije, zadostuje samo CT/slikanje z MR; smrt zaradi katerega koli razloga.
- Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.
- Na podlagi stratificiranega Coxovega regresijskega modela z Efronovo metodo sočasnosti z zdravljenjem kot sopspremenljivko.
- Na podlagi stratificiranega log-rank testa.
- Na podlagi stratificirane Miettinenove in Nurminenove metode.

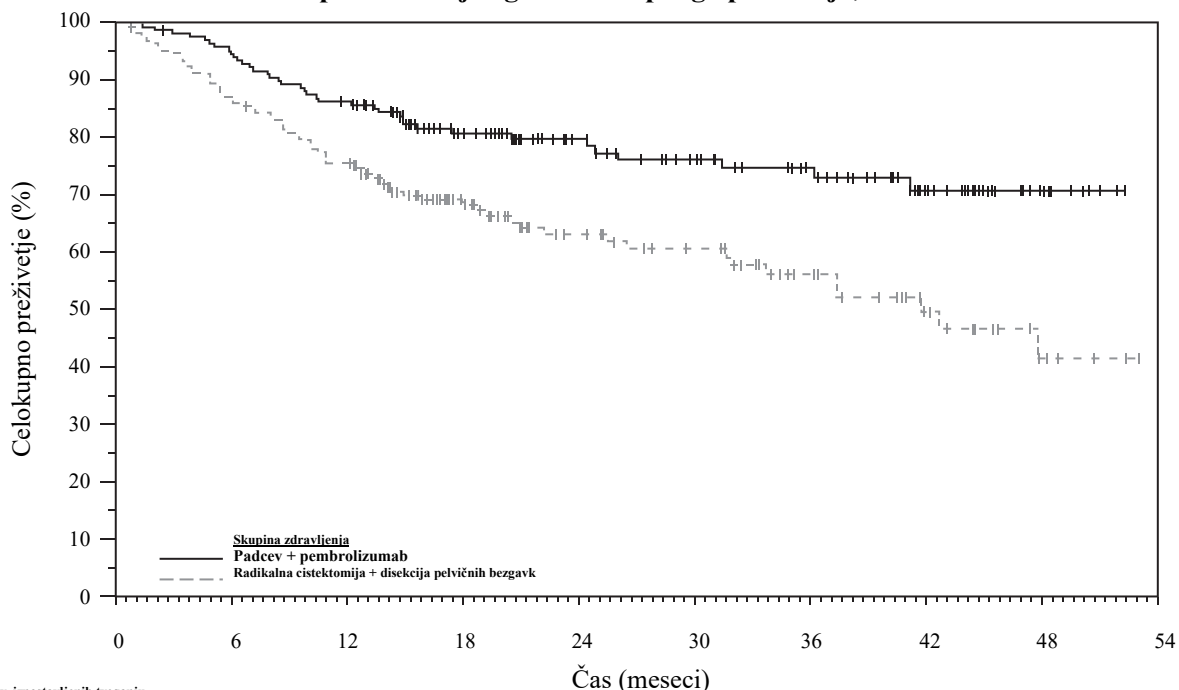
Slika 1. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez dogodkov, EV-303



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

Padcev + pembrolizumab	170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
Radikalna cistektomija + disekcija pelvičnih bezgavk	174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

Slika 2. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja, EV-303



Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Padcev + pembrolizumab	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
Radikalna cistektomija + disekcija pelvičnih bezgavk	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

Predhodno nezdravljen lokalno napredovali ali metastatski rak urotelija

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Učinkovitost zdravila Padcev v kombinaciji s pembrolizumabom so ocenili v študiji EV-302 (KEYNOTE-A39), odprti, randomizirani, multicentrični študiji 3. faze, v katero je bilo vključenih 886 bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom urotelija, ki predhodno niso prejeli sistemske terapije za lokalno napredovalo ali metastatsko bolezen. Bolniki, ki so prejeli neoadjuvantno kemoterapijo, ali bolniki, ki so prejeli adjuvantno kemoterapijo po cistektomiji, so bili v študijo vključeni, če je do ponovitve prišlo več kot 12 mesecev po zaključku terapije. Bolniki so bili neprimerni za prejemanje cisplatina, če so izpolnjevali vsaj eno od naslednjih meril: hitrost glomerulne filtracije (GFR) 30–59 ml/min, stanje zmogljivosti po ECOG ≥ 2 , izguba sluha stopnje ≥ 2 ali srčno popuščanje razreda III po razvrstitvi združenja za srce New York Heart Association (NYHA).

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, in sicer za prejemanje enfortumab vedotina v kombinaciji s pembrolizumabom (skupina A) ali gemcitabina in kemoterapije na osnovi platine (cisplatin ali karboplatin) (skupina B). Bolniki v skupini A so prejeli 1,25 mg/kg enfortumab vedotina v obliki 30-minutne intravenske infuzije na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla ter 200 mg pembrolizumaba na 1. dan 21-dnevnega cikla približno 30 minut po prejemanju enfortumab vedotina. Bolniki v skupini B so prejeli 1 000 mg/m² gemcitabina na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla s 70 mg/m² cisplatina ali karboplatina (vrednost AUC = 4,5 ali 5 mg/ml/min v skladu z lokalnimi smernicami) na 1. dan 21-dnevnega cikla. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali opravljenega največjega števila ciklov zdravljenja (kemoterapija, 6 ciklov; pembrolizumab, 35 ciklov; enfortumab vedotin, brez določenega največjega števila).

Bolniki, randomizirani za prejemanje gemcitabina in kemoterapije na osnovi platine, so lahko prejeli vzdrževalno imunoterapijo (npr. avelumab). Randomizacija je bila stratificirana glede na primernost cisplatina (bolnik, ki je primeren, v primerjavi z bolnikom, ki je neprimeren za prejemanje), stanje izražanja PD-L1 (CPS ≥ 10 v primerjavi s CPS < 10) in prisotnost jetrnih metastaz (prisotnost v primerjavi z odsotnostjo). Stanje izražanja PD-L1 je temeljilo na kompletu IHC 22C3 pharmDx za PD-L1.

Bolniki so bili iz študije izključeni, če so imeli aktivne metastaze centralnega živčnega sistema, potekajočo senzorično ali motorično nevropatijo 2. stopnje ali višje, nenadzorovani diabetes, opredeljen z vrednostjo hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 8\%$ ali HbA1c $\geq 7\%$, s povezanimi simptomi diabetesa, avtoimunske bolezni ali bolezensko stanje, ki je zahtevalo imunosupresijo, pnevmonitis ali druge oblike intersticijske pljučne bolezni.

Mediana starosti je znašala 69 let (razpon: od 22 do 91 let), 77 % je bilo moških, večina bolnikov pa je bila belcev (67 %) ali Azijcev (22 %). Bolniki so imeli izhodiščno oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 (49 %), 1 (47 %) ali 2 (3 %). Sedemindeset odstotkov bolnikov je imelo dokumentirano izhodiščno vrednost HbA1c $< 5,7\%$. V izhodišču je 95 % bolnikov imelo metastatski rak urotelija, 5 % bolnikov pa neresektabilni rak urotelija. Dvainsedemdeset odstotkov bolnikov je v izhodišču imelo visceralne metastaze, vključno z 22 % bolnikov z jetrnimi metastazami. Petinosemdeset odstotkov bolnikov je imelo histološko potrjen rak urotelija, 6 % jih je imelo mešani skvamozni rak urotelija, 2 % bolnikov pa sta imela druge histološke različice mešanega raka urotelija. V času randomizacije je bilo za prejemanje cisplatina neprimernih 46 % bolnikov, primernih pa 54 %. Od 877 testiranih bolnikov, pri katerih se je tkivo lahko ocenilo za stanje izražanja PD-L1, je imelo 58 % bolnikov tumorje, ki so izražali PD-L1 z vrednostjo CPS 10 ali več, 42 % pa jih je imelo tumorje, ki so PD-L1 izražali z vrednostjo CPS, manjšo od 10. Mediani čas spremljanja je znašal 17,3 meseca (razpon: od 0,3 do 37,2 meseca).

Merili primarnega izida učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS – Overall Survival) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression Free Survival) v skladu z oceno slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR) na podlagi smernic RECIST v1.1. Merila sekundarnega izida učinkovitosti so vključevala objektivno stopnjo odziva na zdravljenje (ORR – Objective Response Rate) v skladu z oceno BICR na podlagi smernic RECIST v1.1.

Študija je pokazala statistično pomembna izboljšanja OS, PFS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom v primerjavi z gemcitabinom in kemoterapijo na osnovi platine.

Preglednica 7, sliki 3 in 4 povzemajo rezultate učinkovitosti študije EV-302.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti v študiji EV-302.

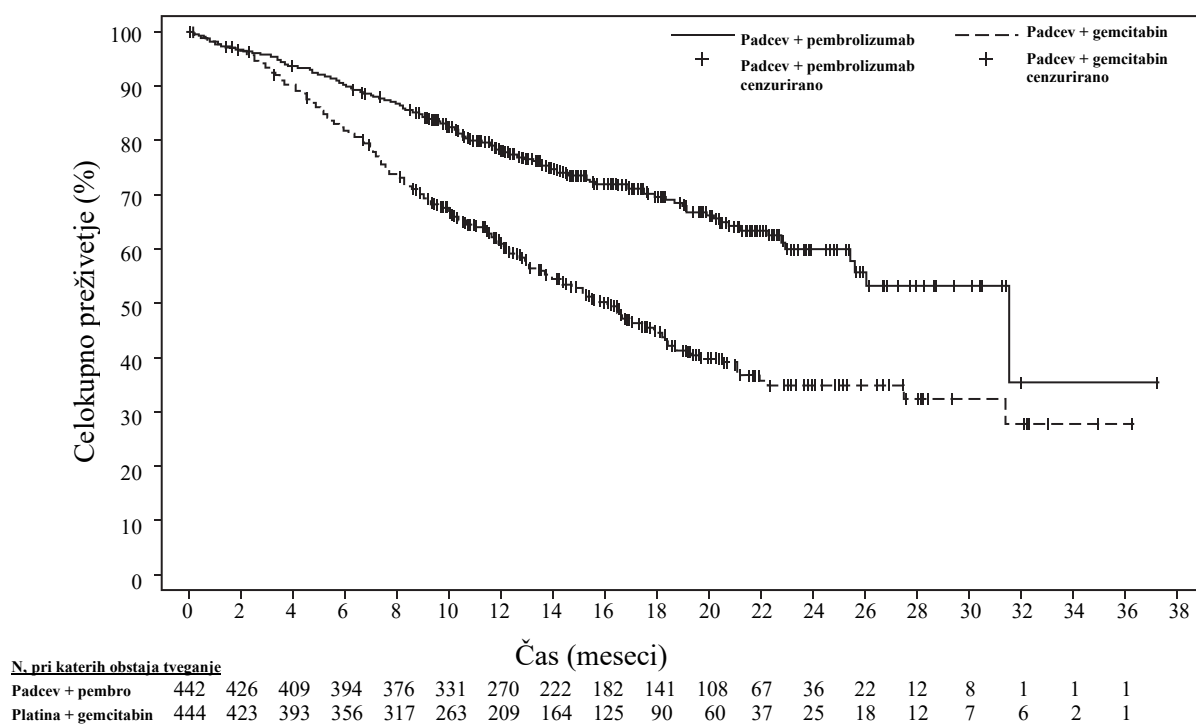
Končna točka	Padcev + pembrolizumab n=442	Gemcitabin + platina n=444
Celokupno preživetje		
število (%) bolnikov z dogodki	133 (30,1)	226 (50,9)
mediana v mesecih (95-% IZ) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
razmerje ogroženosti ^b (95-% IZ)	0.468 (0,376; 0,582)	
2-stranska p-vrednost ^c	<0,00001	

Končna točka	Padcev + pembrolizumab n=442	Gemcitabin + platina n=444
Preživetje brez napredovanja bolezni ^d		
število (%) bolnikov z dogodki	223 (50,5)	307 (69,1)
mediana v mesecih (95-% IZ) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
razmerje ogroženosti ^b (95-% IZ)	0,450 (0,377; 0,538)	
2-stranska p-vrednost ^c	<0,00001	
Objektivna stopnja odziva (popolni odziv + delni odziv) ^{d,f}		
Potrjena objektivna stopnja odziva (%) (95-% IZ) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
2-stranska p-vrednost ^g	<0,00001	
Trajanje odziva ^{d,f}		
Mediana v mesecih (95-% IZ) ^a	ND (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

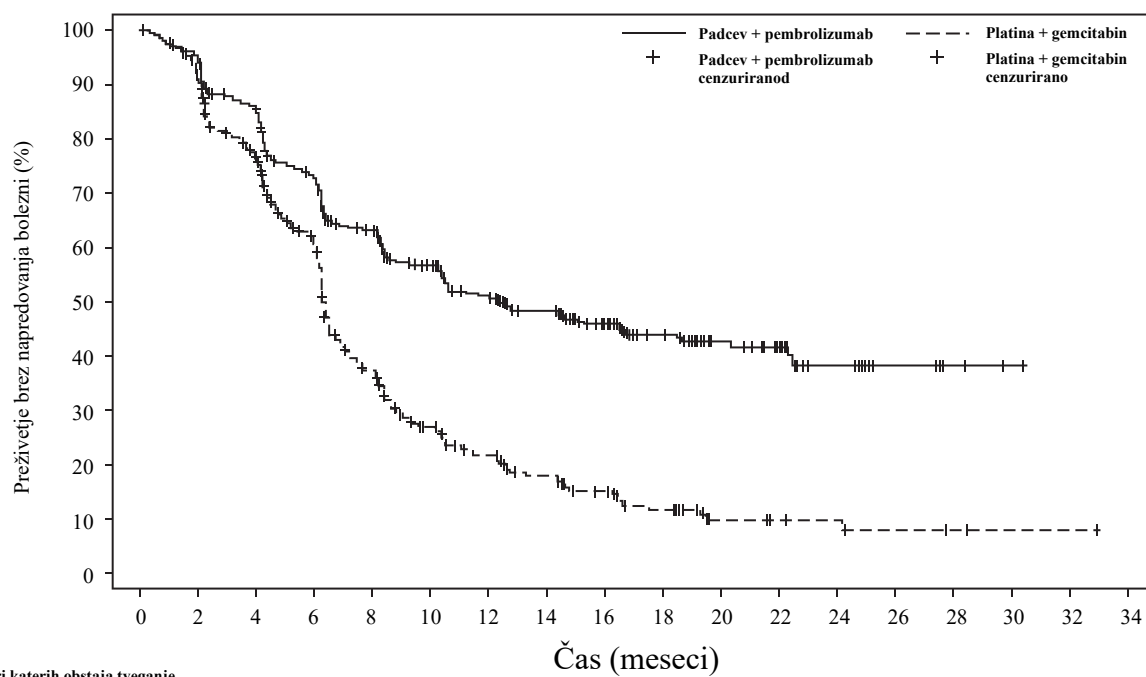
ND = Ni dosežena.

- Temelji na komplementarni metodi log-log transformacije (Collett, 1994).
- Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernih nevarnosti. Razmerje ogroženosti <1 daje prednost enfortumab vedotinu v kombinaciji s pembrolizumabom.
- Na podlagi stratificiranega log-rank testa.
- Ocenjeno z BICR na podlagi smernic RECIST v1.1.
- Temelji na Clopper-Pearsonovi metodi (Clopper 1934).
- Vključuje samo bolnike z merljivo boleznijo na začetku (n=437 za enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom, n=441 za gemcitabin in platino). Trajanje odgovora je bilo ocenjeno za paciente, ki so se odzivali.
- Na podlagi testa Cochran-Mantel-Haenszel, stratificiranega glede na izražanje PD-L1, primernost cisplatin in metastaze v jetrih.

Slika 3. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja, EV-302



Slika 4. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni, EV-302



N, pri katerih obstaja tveganje

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

EV-301

Učinkovitost zdravljenja Padcev kot monoterapije so ocenili v študiji EV-301, odprti, randomizirani, multicentrični študiji 3. faze, v katero je bilo vključenih 608 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija, ki so predhodno prejeli kemoterapijo na osnovi platine in zaviralca receptorja 1 programirane celične smrti (PD-1) ali liganda 1 programirane celične smrti (PD-L1). Primarna končna točka študije je bila celokupno preživetje (OS – Overall survival), sekundarni končni točki pa sta vključevali čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – Progression Free Survival) in objektivna stopnja odziva na zdravljenje (ORR – Objective Response Rate [PFS in ORR sta bila ocenjena z oceno raziskovalca z uporabo RECIST v1.1]). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, in sicer za prejemanje 1,25 mg/kg enfortumab vedotina na 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla ali za eno od naslednjih kemoterapij, kot je določil raziskovalec: 75 mg/m² docetaksela (38 %), 175 mg/m² paklitaksela (36 %) ali 320 mg/m² vinflunina (25 %) na 1. dan 21-dnevnega cikla.

Bolniki so bili iz študije izključeni, če so imeli aktivne metastaze centralnega živčnega sistema, potekajočo senzorično ali motorično nevropatijo 2. stopnje ali višje, okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) v anamnezi (HIV 1 ali 2), aktivno okužbo z virusom hepatitisa B ali C ali nenadzorovani diabetes, opredeljen z vrednostjo HbA1c $\geq$ 8 % ali HbA1c $\geq$ 7 %, s povezanimi simptomi diabetesa.

Mediana starosti je znašala 68 let (razpon: od 30 do 88 let), 77 % je bilo moških, večina bolnikov pa je bila belcev (52 %) ali Azijcev (33 %). Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 (40 %) ali 1 (60 %). Petindevetdeset odstotkov (95 %) bolnikov je imelo metastatsko bolezen, 5 % pa jih je imelo lokalno napredovalo bolezen. 80 % bolnikov je imelo visceralne metastaze, vključno z 31 % bolnikov z jetrnimi metastazami. 76 % bolnikov je imelo histološko potrjen rak urotelija/karcinom tranzicijskih celic, 14 % jih je imelo karcinom tranzicijskih celic, mešan z drugim histološko potrjenim karcinomom celic, približno 10 % pa je imelo druge histološke različice. Skupno 76 (13 %) bolnikov je predhodno prejelo 3 linije sistemske terapije ali več. 52 % (314) bolnikov je predhodno prejelo zaviralec PD-1, 47 % (284) jih je predhodno prejelo zaviralec PD-L1, dodatni 1 % (9) bolnikov pa je prejelo zaviralca PD-1 in PD-L1. Samo 18 % (111) bolnikov je imelo odziv na predhodno terapijo z zaviralcem PD-1 ali PD-L1. 63 % (383) bolnikov je predhodno prejelo režime na osnovi cisplatina, 26 % (159) jih je predhodno prejelo režime na osnovi karboplatina, dodatnih 11 % (65) pa jih je prejelo režime na osnovi cisplatina in karboplatina.

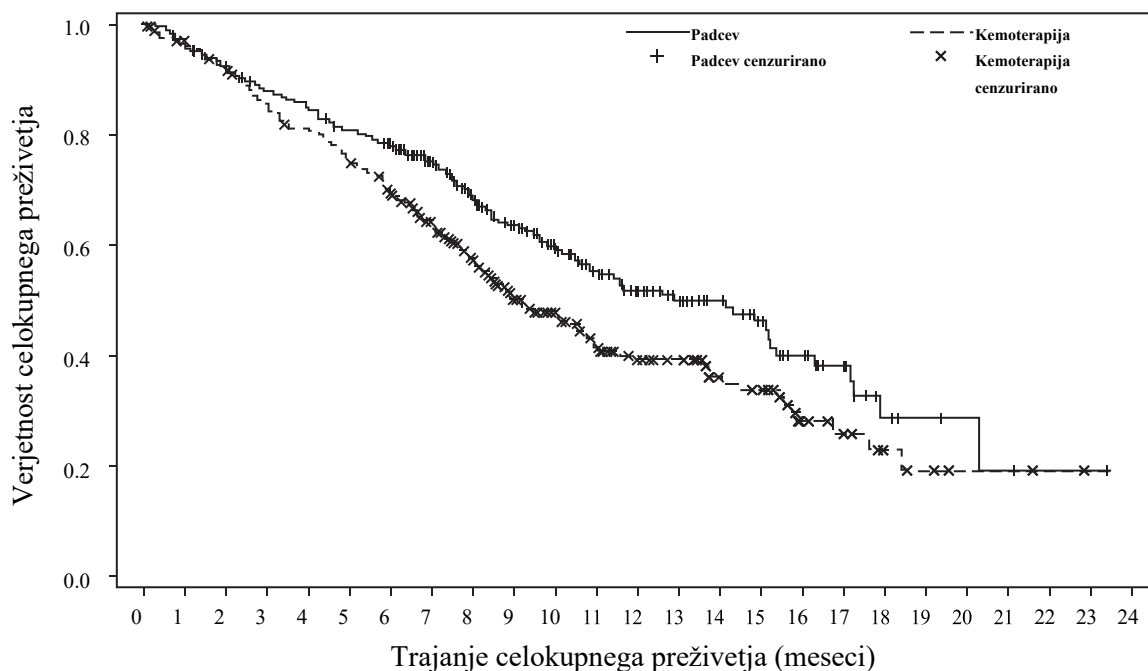
V preglednici 8 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo EV-301 po mediani časa spremljanja 11,1 meseca (95-% interval zaupanja: 10,6 do 11,6).

Preglednica 8. Rezultati učinkovitosti v študiji EV-301

Končna točka	Padcev n = 301	Kemoterapija n = 307
Celokupno preživetje		
število (%) bolnikov z dogodki	134 (44,5)	167 (54,4)
mediana v mesecih (95 % IZ)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,702 (0,556; 0,886)	
enostranska p-vrednost	0,00142 ^a	
Preživetje brez napredovanja bolezni ^b		
število (%) bolnikov z dogodki	201 (66,8)	231 (75,2)
mediana v mesecih (95-% IZ)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,615 (0,505; 0,748)	
enostranska p-vrednost	< 0,00001 ^c	
Objektivna stopnja odziva (popolni odziv + delni odziv) ^b		
objektivna stopnja odziva (%) (95-% IZ)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
enostranska p-vrednost	< 0,001 ^d	
stopnja popolnega odziva (%)	4,9	2,7
stopnja delnega odziva (%)	35,8	15,2
Trajanje odziva pri odzivnih bolnikih		
mediana v mesecih (95-% IZ)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

- Vnaprej določena meja učinkovitosti = 0,00679; enostranska (prilagojena glede na opažene smrtne primere – 301).
- Ocena raziskovalca na podlagi smernic RECIST različice 1.1.
- Vnaprej določena meja učinkovitosti = 0,02189; enostranska (prilagojena glede na opažene dogodke PFS1 – 432).
- Vnaprej določena meja učinkovitosti = 0,025; enostranska (prilagojena glede na 100-odstotni del podatkov).

Slika 5: Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja, EV-301



N. pri katerih obstaja tveganje

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom enfortumab vedotin za vse podskupine pediatrične populacije z rakom urotelija (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Povprečni ocenjeni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja konjugata protitelesa in zdravila je znašal 12,8 l po dajanju 1,25 mg/kg enfortumab vedotina. *In vitro* je bil razpon vezave nekonjugiranega MMAE na proteine v človeški plazmi od 68 % do 82 %. Ni verjetno, da bi nekonjugirani MMAE izpodrinil zdravila, ki se v veliki meri vežejo na proteine, ali da bi ta zdravila izpodrinila MMAE. Študije *in vitro* kažejo, da je nekonjugirani MMAE substrat P-glikoproteina.

Biotransformacija

Presnovi se majhen delež nekonjugiranega MMAE, ki se sprosti iz enfortumab vedotina. Podatki *in vitro* kažejo, da presnova nekonjugiranega MMAE primarno poteka prek oksidacije z encimom CYP3A4.

Izločanje

Povprečni očistek konjugata protitelesa in zdravila ter nekonjugiranega MMAE je pri bolnikih znašal 0,11 l/h oziroma 2,11 l/h. Pri izločanju konjugata protitelesa in zdravila so ugotovili multieksponentno upadanje z razpolovnim časom 3,6 dneva.

Zdi se, da je izločanje nekonjugiranega MMAE omejeno s stopnjo njegovega sproščanja iz enfortumab vedotina. Pri izločanju nekonjugiranega MMAE so ugotovili multieksponentno upadanje z razpolovnim časom 2,6 dneva.

Ekskrecija

Nekonjugirani MMAE se izloča predvsem z blatom in v manjši meri z urinom. Po enkratnem odmerku drugega konjugata protitelesa in zdravila, ki je vseboval nekonjugirani MMAE, so približno 24 % skupno uporabljenega nekonjugiranega MMAE zaznali v blatu in urinu kot nespremenjeni nekonjugirani MMAE v obdobju 1 tedna. Večina zaznanega nekonjugiranega MMAE se je izločila z blatom (72 %). Po dajanju enfortumab vedotina se za nekonjugirani MMAE pričakuje podoben ekskrecijski profil.

Posebne populacije

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da starost (razpon: od 24 do 90 let; 60 % (450/748) > 65 let, 19 % (143/748) > 75 let) nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko enfortumab vedotina.

Rasa in spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize rasa (69 % (519/748) belcev, 21 % (158/748) Azijcev, 1 % (10/748) črncev in 8 % (61/748) druge ali neznane rase) in spol (73 % (544/748) moških) nimata klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko enfortumab vedotina.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko konjugata protitelesa in zdravila ter nekonjugiranega MMAE so ocenili po dajanju 1,25 mg/kg enfortumab vedotina bolnikom z blago (CrCL > 60–90 ml/min), zmerno (CrCL 30–60 ml/min) in hudo (CrCL 15–<30 ml/min) okvaro ledvic. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic niso opazili znatnih razlik v izpostavljenosti konjugatu protitelesa in zdravila ter nekonjugiranemu MMAE glede na AUC v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Enfortumab vedotin ni bil ovrednoten pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju (CrCL < 15 ml/min).

Okvara jeter

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, v kateri so uporabili podatke iz kliničnih študij pri bolnikih z metastatskim rakom urotelija, ni bilo znatnih razlik v izpostavljenosti konjugatu protitelesa in zdravila, pri čemer so se povprečne koncentracije za nekonjugirani MMAE povečale za 37 % pri bolnikih s predhodno zdravljenim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija oziroma za 16 % pri bolnikih s predhodno nezdravljenim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom urotelija z blago okvaro jeter (skupna vrednost bilirubina od 1 do 1,5 x ULN in katera koli vrednost AST oziroma skupna vrednost bilirubina ≤ ULN in AST > ULN) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Enfortumab vedotin so preučevali le pri omejenem številu bolnikov z zmerno okvaro jeter (n = 5) ali hudo okvaro jeter (n = 1). Učinek zmerne ali hude okvare

jeter (skupna vrednost bilirubina $> 1,5 \times \text{ULN}$ in katera koli vrednost AST) oziroma presaditve jeter na farmakokinetiko konjugata protitelesa in zdravila ali nekonjugiranega MMAE ni znan.

Farmakokinetično modeliranje na osnovi fiziologije

Pri sočasni uporabi enfortumab vedotina s ketokonazolom (kombinirani zaviralec P-glikoproteina in močni zaviralec encima CYP3A) se za nekonjugirani MMAE predvideva majhno povečanje vrednosti $C_{\max}$ in AUC, pri čemer izpostavljenost konjugatu protitelesa in zdravila ostane nespremenjena.

Pri sočasni uporabi enfortumab vedotina z rifampicinom (kombinirani spodbujevalec P-glikoproteina in močni spodbujevalec encima CYP3A) se za nekonjugirani MMAE predvideva zmerno zmanjšanje vrednosti $C_{\max}$ in AUC, pri čemer izpostavljenost konjugatu protitelesa in zdravila ostane nespremenjena. Polni učinek rifampicina na vrednost $C_{\max}$ nekonjugiranega MMAE je lahko podcenjen v modelu PBPK.

Predvideva se, da sočasna uporaba enfortumab vedotina ne vpliva na izpostavljenost midazolamu (občutljivemu substratu encima CYP3A). Študije *in vitro* z mikrosomi človeških jeter kažejo, da nekonjugirani MMAE zavira CYP3A4/5, ne pa tudi drugih izooblik encima CYP450. Nekonjugirani MMAE ni spodbudil glavnih encimov CYP450 v človeških hepatocitih.

Študije in vitro

Študije *in vitro* kažejo, da je nekonjugirani MMAE substrat, in ne zaviralec za efluksni prenašalec P-glikoprotein (P-gp). Študije *in vitro* so pokazale, da nekonjugirani MMAE ni substrat proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein), proteina, povezanega z odpornostjo proti več zdravilom 2 (MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2), organskega anionskega prenašalnega polipeptida 1B1 (OATP1B1 – organic anion transporting polypeptide 1B1) ali 1B3 (OATP1B3), organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2 – organic cation transporter 2) ali organskega anionskega prenašalca 1 (OAT1 – organic anion transporter 1) oziroma 3 (OAT3). Nekonjugirani MMAE pri klinično relevantnih koncentracijah ni zaviral eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP – bile salt export pump), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ali OATP1B3.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije genotoksičnosti so pokazale, da MMAE ni imel zaznavnega genotoksičnega potenciala na bakterijskem testu povratnih mutacij (Amesov test) ali testu mutacij mišjega limfoma L5178Y TK+/- . MMAE je spodbudil kromosomske aberacije na testu mikronukleusa pri podganah, kar je skladno s farmakološkim delovanjem sredstev, ki motijo delovanje mikrotubulov.

V študijah s ponavljajočim se odmerkom so pri podganah (v 4. in 13. tednu) in opicah (pri 4 tednih) opazili kožne lezije. Kožne spremembe so bile ob koncu 6-tedenskega obdobja okrevanja povsem reverzibilne.

V študijah toksičnosti pri podganah in opicah niso opazili hiperglikemije, o kateri so poročali v kliničnih študijah, pri čemer pri nobeni od vrst ni bilo posebnih izsledkov histopatoloških preiskav na ravni pankreasa.

Opazili so fetotoksičnost (zmanjšana velikost legla ali popolna izguba legla), zmanjšanje velikosti legla pa se je odražalo v povečanem številu zgodnjih resorpcij. Povprečna telesna teža plodov, ki so preživel, je bila pri ravni odmerka 2 mg/kg zmanjšana v primerjavi s kontrolno skupino.

Skeletne variacije pri plodu, povezane z enfortumab vedotinom, so se šttele kot zakasnitve v razvoju. Odmerek 2 mg/kg (približno enako kot izpostavljenost pri priporočenem odmerku za človeka) je povzročil maternalno toksičnost, embrio-fetalno smrtnost in strukturne malformacije, ki so vključevale gastroschizo, nepravilno rotacijo zadnjih okončin, manjkajočo sprednjo okončino, nepravilno razporeditev notranjih organov in združevanje cervikalnih vretenc.

Poleg tega so poročali o skeletnih anomalijah (asimetrična, združena, popolnoma okostenela in malformirana sternebra, malformirana cervikalna vretenca in unilaterna osifikacija torakalnega dela hrbtenice) ter zmanjšani telesni masi plodov.

Testikularno toksičnost so ugotovili samo pri podganah; ti izsledki so bili delno reverzirani ob koncu 24-tedenskega obdobja okrevanja.

Za enfortumab vedotin v kombinaciji s pembrolizumabom ni bilo izvedenih namenskih predkliničnih študij o varnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin

histidin hidroklorid monohidrat

trehaloza dihidrat

polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Rekonstituirana raztopina v viali

Z mikrobiološkega vidika je po rekonstituciji treba raztopino iz vial (vial) takoj dodati v infuzijsko vrečko. Če se raztopine ne uporabi nemudoma, je za čas in pogoj shranjevanja pred uporabo vial z rekonstituirano vsebino odgovoren uporabnik in običajno se je ne hrani dlje od 24 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne zamrzujte.

Razredčena raztopina za odmerjanje v infuzijski vrečki

Z mikrobiološkega vidika je razredčeno raztopino iz vrečke takoj po redčenju v infuzijski vrečki treba dovajati bolniku. Če se raztopine ne uporabi nemudoma, je za čas in pogoj shranjevanja pred uporabo razredčene raztopine za odmerjanje odgovoren uporabnik in običajno se je ne hrani v hladilniku dlje od 16 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, vključno s časom indunfiranja. Ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Padcev 20-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje

10-mililitrska viala iz stekla vrste I s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom, 20-milimetrskim aluminijastim tesnilom z zelenim obročkom in zeleno zaporko. Vsaka škatla vsebuje 1 vialo.

Padcev 30-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje

10-mililitrska viala iz stekla vrste I s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom, 20-milimetrskim aluminijastim tesnilom s srebrnim obročkom in rumeno zaporko. Vsaka škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za pripravo in dajanje

Rekonstitucija v viali z enim odmerkom

1. Upoštevajte postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.
2. Za rekonstitucijo in pripravo raztopin za odmerjanje uporabite ustrezno aseptično tehniko.
3. Priporočeni odmerek izračunajte na podlagi bolnikove teže, da določite število in jakost (20 mg ali 30 mg) vial, ki jih potrebujete.
4. Vsako vialo rekonstituirajte po naslednjih navodilih in, če je mogoče, usmerite tok sterilne vode za injekcije vzdolž sten vial, ne pa neposredno na liofilizirani prašek:
 - a. 20-miligramska viala: dodajte 2,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
 - b. 30-miligramska viala: dodajte 3,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
5. Vsako vialo počasi vrtite, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Eno ali več rekonstituiranih vial pustite vsaj 1 minuto, da se vsebina poleže in mehurčki izginejo. Vial ne stresajte. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
6. Vizualno preglejte raztopino in preverite, ali vsebuje delce in je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Vial, ki vsebujejo vidne delce ali so razbarvane, zavrzite.

Redčenje v infuzijski vrečki

7. Izvlecite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine iz vial oz. vial in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
8. Enfortumab vedotin razredčite s 50 mg/ml (5 %) dekstroze, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje. Velikost infuzijske vrečke mora omogočati

uporabo zadostne količine vehikla, da se doseže končna koncentracija od 0,3 mg/ml do 4 mg/ml enfortumab vedotina.

Razredčena raztopina enfortumab vedotina za odmerjanje je združljiva z vrečkami za intravensko infuzijo iz polivinilklorida (PVC), etil vinil acetata, polielofina, kot je polipropilen (PP), ali s plastenkami za intravensko uporabo iz polietilena (PE), polietilen tereftalata, modificiranega z glikolom, in z infuzijskimi kompleti iz PVC s plastifikatorjem (bis(2-etilheksil) ftalat (DEHP) ali tris(2-etilheksil) trimelitat (TOTM)), PE in z membranami filtrov (velikost por: 0,2–1,2 µm) iz polietersulfona, polivinilidendifluorida ali mešanih estrov celuloze.

9. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Vrečke ne stresajte. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
10. Pred uporabo vizualno preglejte infuzijsko vrečko in preverite, ali vsebuje delce ali pa je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Infuzijske vrečke ne uporabite, če opazite delce ali razbarvanost.
11. Morebitne neuporabljene ostanke v vialah z enim odmerkom zavrzite.

Dajanje

12. Infundirajte 30 minut prek intravenske cevke. Ne dajajte intravensko s potiskom ali v bolusu.

Niso poročali o nezdržljivostih s pripomočkom za prenos zaprtega sistema iz akrilonitril butadien stirena (ABS), akrila, aktivnega oglja, etilen propilen dien monomera, metakrilnega ABS, polikarbonata, poliizoprena, polioksimetilena, PP, silikona, nerjavnega jekla ali termoplastičnega elastomera za rekonstituirano raztopino.

13. Po isti infuzijski cevki ne dajajte sočasno še drugih zdravil.
14. Med odmerjanjem se priporoča uporabo linijskih filtrov ali filtrov za brizgalke (velikost odprtine: 0,2–1,2 µm, priporočeni materiali: polietersulfon, poliviniliden fluorid, mešani estri celuloze).

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. april 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Švica

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

– **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

– **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

– **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Padcev v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vseh državah članica, kjer bo zdravilo Padcev na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Padcev, zagotovljeno naslednje gradivo:

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika:

- Navodilo za uporabo
- Kartica za bolnika
 - o Kartica za bolnika:
 - Informacije za bolnike, da lahko zdravljenje z zdravilom Padcev povzroči kožne reakcije, vključno s hudimi kožnimi reakcijami, kot so SJS, TEN ali drugi hudi izpuščaji.
 - Opis simptomov kožnih reakcij in navodilo, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč, kajti to so lahko znaki hude kožne reakcije.
 - Opozorilo zdravnikom, ki kadar koli zdravijo bolnika, vključno s primeri nujnega zdravljenja, da bolnik uporablja zdravilo Padcev.
 - Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo Padcev.
 - Potreba, da ima bolnik kartico vedno pri sebi in jo pokaže vsem zdravstvenim delavcem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da ima vsako pakiranje zdravila dodano kartico za bolnika, katere besedilo je vključeno v Prilogi III.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

PADCEV 20 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
enfortumab vedotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje: 20 mg enfortumab vedotina
En ml po rekonstituciji vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje histidin, histidin hidroklorid monohidrat, trehalozo dihidrat in polisorbit 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.
Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Hranite v hladilniku.
Hranite v originalni ovojni.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1615/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PADCEV 20 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
enfortumab vedotin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Za i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

PADCEV 30 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
enfortumab vedotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje: 30 mg enfortumab vedotina.
En ml po rekonstituciji vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje histidin, histidin hidroklorid monohidrat, trehalozo dihidrat in polisorbat 20.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Hranite v hladilniku.
Hranite v originalni ovojni.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1615/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

PADCEV 30 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
enfortumab vedotin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Za i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

KARTICA BOLNIKA

ZDRAVILO PADCEV (enfortumab vedotin)

- To kartico morate imeti **vedno** pri sebi, še zlasti pa na potovanju ali če obiščete kakšnega drugega zdravnika.
- Poskrbite, da boste kartico pokazali vsakemu zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri v zvezi s kakršnim koli zdravljenjem ter na kakršnem koli obisku v bolnišnici ali ambulanti.
- **Nemudoma** obvestite zdravnika, če se vam pojavijo kakršni koli neželeni učinki, zlasti tisti, ki so navedeni na tej kartici.

POMEMBNE INFORMACIJE O VARNOSTI ZA BOLNIKE

Zdravilo Padcev lahko povzroči resne neželene učinke, vključno s hudimi kožnimi reakcijami (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in drugi hudi izpuščaji, npr. simetrični medikamentozni intertriginozni in fleksurni eksantem).

Če imate katerega od naslednjih simptomov, se **nemudoma** posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- izpuščaj ali srbenje, ki se še naprej slabšata ali se po zdravljenju ponovita,
- nastajanje mehurjev na koži ali lupljenje kože,
- boleče rane ali razjede v ustih ali nosu, žrelu ali v predelu spolovil,
- zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi,
- ali otekle bezgavke.

To so lahko znaki hude kožne reakcije, ki se lahko pojavi med prejetjem tega zdravila, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja. Če se pojavijo, vas bo zdravnik spremljal in morda vam bo predpisal zdravilo za zdravljenje kožnih sprememb. Če se vam kožna reakcija slabša, vam lahko zdravnik zdravljenje prekine ali ga konča. Če imate dodatna vprašanja o svojem zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

POMEMBNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

- Ta bolnica/bolnik se zdravi z zdravilom Padcev (enfortumab vedotin), ki lahko povzroči hude kožne reakcije, vključno s SJS in TEN (pretežno v prvem ciklu zdravljenja).
- Med simptomi so izpuščaj ali srbenje, ki se slabša ali se po zdravljenju ponovi, mehurji na koži ali lupljenje kože, boleče rane ali razjede v ustih, nosu, žrelu ali predelu spolovil, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi ali otekle bezgavke.
- Zvišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi so lahko prvi znak kožne reakcije. Bolnike je treba glede kožnih reakcij spremljati med celotnim zdravljenjem, začeni s prvim ciklom. Pri blagih do zmernih kožnih reakcijah pride v poštev uporaba lokalnih kortikosteroidov/antihistaminikov.
- V primeru suma na SJS ali TEN ali če se pojavijo bulozne lezije, **nemudoma** prekinite dajanje in napotite v specialistično oskrbo. Histološka potrditev je ključna za zgodnjo prepoznavo, saj lahko diagnoza in ukrepanje izboljšata prognozo.
- Če se pojavijo SJS ali TEN, kožne reakcije 4. stopnje ali ponovna kožna reakcija 3. stopnje, zdravljenje trajno prenehajte.
- Prekinite zdravljenje v primeru 2. stopnje z zvišano telesno temperaturo, poslabšanja kožnih reakcij 2. stopnje ali kožnih reakcij 3. stopnje, dokler se ne popravijo na ≤ 1 . stopnjo, nato nadaljujte z enakim odmerkom ali razmislite o zmanjšanju odmerka za eno raven; razmislite o napotitvi v specialistično oskrbo.

Za več informacij se obrnite na bolničinega/bolnikovega hematologa ali onkologa ter preberite informacije o zdravilu za enfortumab vedotin, ki so na voljo na <https://www.ema.europa.eu/>.

Moje ime: _____

Moja številka za stik: _____

Stik za nujne primere: _____

Številka stika za nujne primere: _____

Ime hematologa/onkologa/onkološke medicinske sestre: _____

Kontaktna številka: _____

Kontaktna številka zunaj delovnega časa: _____

Ime moje bolnišnice: _____

Kontaktna številka moje bolnišnice: _____

Datum začetka uporabe zdravila PADCEV: _____

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Padcev 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje **Padcev 30 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje** enfortumab vedotin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vam dajo zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Padcev in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Padcev
3. Kako uporabljati zdravilo Padcev
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Padcev
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Padcev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Padcev vsebuje učinkovino enfortumab vedotin, ki je sestavljena iz monoklonskega protitelesa, vezanega na snov, ki je namenjena za ubijanje rakavih celic. Monoklonsko protitelo prepozna določene rakave celice in jim dovede to snov.

To zdravilo se uporablja samostojno ali v kombinaciji s pembrolizumabom pri odraslih za zdravljenje raka, ki se mu reče rak sečnega mehurja (rak urotelija).

Zdravilo Padcev se uporablja pri ljudeh, pri katerih se je rak razširil v mišično plast sečnega mehurja in morda v bližnjo bezgavko, vendar ne v druge dele telesa. Uporablja se pred kirurško odstranitvijo sečnega mehurja (neoadjuvantno zdravljenje) in nato po kirurškem posegu (adjuvantno zdravljenje), da se prepreči ponovitev raka.

Zdravilo Padcev se uporablja pri ljudeh, pri katerih se je rak razširil ali ga ni mogoče kirurško odstraniti.

Zdravilo Padcev se kot samostojno zdravilo uporablja pri ljudeh, ki so že prejeli imunoterapevtsko zdravilo in obenem še kemoterapevtsko zdravilo na osnovi platine.

To zdravilo se lahko daje v kombinaciji s pembrolizumabom. Pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo za to drugo zdravilo. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Padcev

Zdravila Padcev vam ne smejo dati

- če ste alergični na enfortumab vedotin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate katerega od naslednjih simptomov kožne reakcije:
 - izpuščaj ali srbenje, ki se slabša ali ponovi po zdravljenju,
 - mehurjasti izpuščaji na koži ali luščenje kože,
 - boleče rane ali razjede v ustih ali nosu, grlu ali predelu spolovil,
 - povišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi
 - ali otekli limfni vozli.

To so lahko znaki hude kožne reakcije, do katere lahko pride med prejetjem tega zdravila, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja. Ko se to zdravilo daje s pembrolizumabom, se lahko kožne reakcije pojavijo pri več bolnikih. Če se pojavijo, vas bo zdravnik spremljal in vam lahko dal zdravilo za oskrbo prizadete kože. Zdravljenje lahko prekine, dokler se simptomi ne poležejo. Če se kožna reakcija poslabša, lahko zdravnik ustavi zdravljenje. Te informacije boste našli tudi na kartici bolnika, ki je vključena v pakiranje. Pomembno je, da imate to kartico vedno pri sebi in jo pokažete vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki ga obiščete;

- imate kakršne koli simptome visoke ravni sladkorja v krvi, vključno s pogostim uriniranjem, večjo žejo, zamegljenim vidom, zmedenostjo, zaspanostjo, izgubo apetita, sadnim vonjem zadaha, siljenjem na bruhanje, bruhanjem ali bolečinami v trebuhu. Med zdravljenjem se lahko raven sladkorja v krvi poviša;
- imate težave s pljuči (pnevmonitis/intersticijsko bolezen pljuč) ali v primeru novih simptomov ali poslabšanja simptomov, vključno z oteženim dihanjem, kratko sapo ali kašljem. Te težave s pljuči se lahko pojavijo pogosteje, ko se to zdravilo daje s pembrolizumabom. Če se pojavijo, lahko zdravnik zdravljenje prekine, dokler se simptomi ne izboljšajo, ali zmanjša odmerek. Če se simptomi poslabšajo, lahko zdravnik prekine zdravljenje;
- imate ali mislite, da imate okužbo. Nekatere okužbe so lahko resne in življenje ogrožajoče.
- imate kakršne koli simptome težav z živci (nevropatija), kot je otrplost, zbadanje ali občutek zbadanja v dlaneh ali stopalih ali oslabele mišice. Če se pojavijo, lahko zdravnik zdravljenje prekine, dokler se simptomi ne izboljšajo, ali zmanjša odmerek. Če se simptomi poslabšajo, lahko zdravnik ustavi zdravljenje;
- imate med zdravljenjem težave z očmi, kot so suhe oči. Med prejetjem zdravila Padcev lahko pride do suhih oči.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Padcev

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila za glivične okužbe (npr. ketokonazol), ker lahko povišajo količino zdravila Padcev v krvi. Če ta zdravila običajno jemljete, vam jih lahko zdravnik zamenja in predpiše drugo zdravilo, dokler se zdravite.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete uporabljati to zdravilo.

Tega zdravila ne uporabljajte med nosečnostjo. Zdravilo Padcev lahko škoduje nerojenemu otroku.

Če ste ženska, ki se bo začela zdraviti s tem zdravilom in lahko zanosi, morate med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom Padcev uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko in bi lahko škodovalo otroku. Med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom Padcev ne dojite.

Moškim, zdravljenim s tem zdravilom, se svetuje, da pred zdravljenjem zamrznejo vzorce sperme in jih shranijo. Moškim, zdravljenim s tem zdravilom, se odsvetuje, da med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila spočnejo otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med zdravljenjem ne počutite dobro, ne upravljajte vozil ali strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Padcev

Zdravilo Padcev boste prejeli v bolnišnici ali na kliniki pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z dajanjem takšnih zdravil.

Količina prejetega zdravila Padcev

Ko se daje kot samostojno zdravilo, je priporočeni odmerek tega zdravila 1,25 mg/kg na 1., 8. in 15. dan na vsakih 28 dni. Ko se uporablja s pembrolizumabom, je priporočeni odmerek tega zdravila 1,25 mg/kg na 1. in 8. dan na vsakih 21 dni. Zdravnik bo določil, koliko zdravljenj potrebujete.

Način odmerjanja zdravila Padcev

Zdravilo Padcev boste prejeli z intravensko infuzijo v veno, ki bo trajala 30 minut. Zdravilo Padcev bo pred uporabo dodano infuzijski vrečki, ki vsebuje raztopino glukoze, natrijevega klorida ali Ringerjevega laktata.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Padcev

Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenih zdravstvenih pregledov, v okviru katerih prejmete zdravilo Padcev. Če izpustite pregled, se posvetujte z zdravnikom glede načrtovanja naslednjega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Padcev

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Padcev, razen če se o tem posvetujete z zdravnikom. Če prekinete zdravljenje, lahko zdravilo preneha učinkovati.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri možni neželeni učinki so lahko resni:

- **Kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza in drugi hudi izpuščaji, npr. simetrični medikamentni intertriginozni in fleksoralni eksantem).** Takoj obvestite zdravnika, če imate katerega od teh znakov hude kožne reakcije: izpuščaj ali srbenje, ki se slabša ali ponovi po zdravljenju, mehurjasti izpuščaji na koži ali luščenje kože, boleče rane ali razjede v ustih ali nosu, grlu ali predelu spolovil, povišana telesna temperatura ali gripi podobni simptomi ali otekli limfni vozli (pogostnost ni znana).
- **Visoka raven sladkorja v krvi (hiperglikemija).** Takoj obvestite zdravnika, če imate kakršne koli simptome visoke ravni sladkorja v krvi, vključno s pogostim uriniranjem, večjo žejo, zamegljenim vidom, zmedenostjo, zaspanostjo, izgubo apetita, sadnim vonjem zadaha, siljenjem na bruhanje, bruhanjem ali bolečinami v trebuhu (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- **Resen zaplet sladkorne bolezni z visokimi ravnmi ketonov v krvi, ki lahko povečajo kislost krvi (diabetična ketoacidoza)** (neznana pogostnost).
- **Težave s pljuči (pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč).** Takoj obvestite zdravnika v primeru novih simptomov ali poslabšanja simptomov, vključno z oteženim dihanjem, kratko sapo ali kašljem (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- **Težave z živci (periferna nevropatija, npr. motorična nevropatija, senzorimotorična nevropatija, parestezija, hipestezija in oslabeledost mišic).** Takoj obvestite zdravnika, če se pojavi otrplost, zbadanje ali občutek zbadanja v dlaneh ali stopalih ali oslabeledost mišic (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- **Iztekanje zdravila Padcev iz vene v tkiva okoli mesta infuzije (ekstravazacija).** Takoj obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če na mestu infuzije opazite kakršno koli rdečino ali otekanje oziroma čutite srbenje ali nelagodje. Če zdravilo Padcev izteka iz mesta vbizgavanja ali vene v okoliško kožo in tkiva, lahko povzroči reakcijo na mestu infuzije. Do teh reakcij lahko pride takoj po prejemu infuzije, včasih pa se lahko pojavijo nekaj dni po njej (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- **Resna okužba (sepsa), pri kateri bakterije in njihovi toksini krožijo v krvi, kar povzroči poškodbe organov** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- **Okužbe, opažene pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glivične okužbe)** (neznana pogostnost).
- **Okužba pljuč (pljučnica)** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- **Okužbe, povezane z infuzijo**
Zdravila te vrste (monoklonska protitelesa) lahko povzročijo reakcije, povezane z infuzijo, kot so:
 - nizek krvni tlak
 - otekanje jezika
 - oteženo dihanje (dispneja)
 - povišana telesna temperatura
 - mrzlica
 - rdečica (zardevanje)
 - srbenje
 - izpuščaj
 - slabost (bruhanje)
 - splošno slabo počutje (slabost)

- Na splošno se te vrste reakcij pojavijo v minutah do nekaj urah po zaključku infundiranja. Lahko pa se razvijejo več kot nekaj ur po končanem infundiranju, vendar je to neobičajno. Reakcije, povezane z infuzijo, se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi.

Drugi možni neželeni učinki

Pri uporabi zdravila Padcev v kombinaciji s pembrolizumabom za zdravljenje raka sečnega mehurja, ki se je razširil v mišično plast sečnega mehurja in verjetno v bližnjo bezgavko, vendar ne v druge dele telesa, in za raka sečnega mehurja, ki se je razširil ali ga ni mogoče kirurško odstraniti, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba sečil
- nizka raven rdečih krvnih celic (anemija)
- siljenje na bruhanje, driska in bruhanje
- utrujenost
- zmanjšan apetit
- sprememba okusa
- suhe oči
- izguba las
- izguba telesne mase
- suha ali srbeča koža
- ploščate ali rdeče izbokline na koži
- povečana vrednost jetrnih encimov (aspartat aminotransferaza (AST) ali alanin aminotransferaza (ALT))
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka raven belih krvnih celic (levkopenija)
- nenormalna hoja (motnja hoje)
- pordelost oči
- koprivnica
- rdečica
- izpuščaj
- vneti, srbeči, razpokani in otrdeli predeli kože
- pordelost in mravljinčenje na predelu dlani ali podplatov
- luščenje kože
- razjede v ustih
- izpuščaj s spremljajočimi simptomi: srbenje, rdečica, rdeče izbokline ali rdeče lise na koži, mehurčki, napolnjeni s tekočino, veliki mehurji, lezije kože
- zvišana lipaza (krvna preiskava za preverjanje delovanja trebušne slinavke)
- vnetje mišic (miozitis)
- nizke ravni trombocitov v krvi, kar lahko povzroči krvavitve in podplutbe (trombocitopenija)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- razdraženost kože
- pekoč občutek na koži
- težave, ki vplivajo na delovanje živcev, pri čemer povzročajo nenavaden občutek ali težave pri gibanju
- alergijska reakcija na koži

- izpuščaj s spremljajočimi simptomi: pike, ki so podobne izpuščaju s koncentričnimi krogi, luščenje kože, ploščat mehurček, napolnjen s tekočino
- luščenje kože po vsem telesu
- vnetje kožnih gub, vključno z dimljami
- mehurji ali mehurjem podobne lezije na koži
- vnetje ali srbečica samo na predelu nog in stopal

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nizka raven belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo ali brez nje
- sprememba barve kože ali nenormalno temnenje kože (hiperpigmentacija kože, sprememba barve kože, motnja pigmentacije)

Pri uporabi zdravila Padcev kot samostojnega zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba sečil
- majhna količina rdečih krvnih celic (anemija)
- siljenje na bruhanje, driska in bruhanje
- utrujenost
- zmanjšan apetit
- sprememba občutka okusa
- suhe oči
- izguba las
- izguba telesne teže
- suha ali srbeča koža
- izpuščaj
- ploščate ali rdeče papule na koži
- povečana količina encimov v jetrih (aspartat aminotransferaza (AST) ali alanin aminotransferaza (ALT))

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka raven belih krvnih celic (levkopenija)
- nenormalna hoja (motnja pri hoji)
- rdeče oči
- koprivnica
- rdečica
- vneti, srbeči, razpokani in otrdeli predeli kože
- rdečica in ščemenje na predelu dlani ali podplatov
- luščenje kože
- ustne razjede
- izpuščaj s spremljajočimi simptomi: srbenje, rdečica, rdeče papule ali rdeče lise na koži, ploščati mehurčki, napolnjeni s tekočino, veliki mehurji, lezije kože
- nizke ravni trombocitov v krvi, kar lahko povzroči krvavitve in podplutbe (trombocitopenija)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- razdraženost kože,
- pekoč občutek na koži
- težave, ki vplivajo na delovanje živcev, pri čemer povzročajo nenavaden občutek ali težave pri gibanju
- zmanjšanje velikosti mišic

- krvav mehurjast izpuščaj
- alergijska reakcija kože
- izpuščaj s spremljajočimi simptomi: pike, ki so podobne izpuščaju s koncentričnimi krogi (ang. bullseye), luščenje kože, ploščati mehurčki, napolnjeni s tekočino
- luščenje kože po vsem telesu
- vnetje kožnih gub, vključno z dimljami
- mehurji ali mehurjem podobne lezije na koži
- vnetje ali srbečica samo na predelu nog in stopal

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nizko število levkocitov z zvišano telesno temperaturo ali brez nje
- sprememba barve kože ali nenormalno temnenje kože (hiperpigmentacija kože, sprememba barve kože, motnja pigmentacije)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Padcev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in oznaki viala poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Neuporabljene količine raztopine za infundiranje ne shranite za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Padcev

- Učinkovina je enfortumab vedotin.
- Ena 20-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg enfortumab vedotina.
- Ena 30-miligramska viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 30 mg enfortumab vedotina.
- Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 10 mg enfortumab vedotina.

Druge sestavine zdravila so histidin, histidin hidroklorid monohidrat, trehaloza dihidrat in polisorbat 20.

Izgled zdravila Padcev in vsebina pakiranja

Zdravilo Padcev prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bel do belkast liofiliziran prašek. Zdravilo Padcev je dobavljeno v škatli z 1 stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Ireland

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

România

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

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za pripravo in dajanje

Rekonstitucija v viali z enim odmerkom

1. Upoštevajte postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.
2. Za rekonstitucijo in pripravo raztopin za odmerjanje uporabite ustrezno aseptično tehniko.
3. Priporočeni odmerek izračunajte na podlagi bolnikove teže, da določite število in jakost (20 mg ali 30 mg) vial, ki jih potrebujete.
4. Vsako vialo rekonstituirajte po naslednjih navodilih in, če je mogoče, usmerite tok sterilne vode za injekcije vzdolž sten vial, ne pa neposredno na liofilizirani prašek:
 - a. 20-miligramska viala: dodajte 2,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
 - b. 30-miligramska viala: dodajte 3,3 ml sterilne vode za injekcije, s čimer dobite 10 mg/ml enfortumab vedotina.
5. Vsako vialo počasi vrtite, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Eno ali več rekonstituiranih vial pustite vsaj 1 minuto, da se vsebina poleže in mehurčki izginejo. Viale ne stresajte. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
6. Vizualno preglejte raztopino in preverite, ali vsebuje delce in je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Viale, ki vsebujejo vidne delce ali so razbarvane, zavržite.

Redčenje v infuzijski vrečki

7. Izvlecite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine iz vial oz. vial in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
8. Enfortumab vedotin razredčite s 50 mg/ml (5 %) dekstroze, 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje. Velikost infuzijske vrečke mora omogočati uporabo zadostne količine vehikla, da se doseže končna koncentracija od 0,3 mg/ml do 4 mg/ml enfortumab vedotina.

Razredčena raztopina enfortumab vedotina za odmerjanje je združljiva z vrečkami za intravensko infuzijo iz polivinilklorida (PVC), etil vinil acetata, polielofina, kot je polipropilen (PP), ali s plastenkami za intravensko uporabo iz polietilena (PE), polietilen tereftalata, modificiranega z glikolom, in z infuzijskimi kompleti iz PVC s plastifikatorjem (bis(2-etilheksil) ftalat (DEHP) ali tris(2-etilheksil) trimelitat (TOTM)), PE in z membranami filtrov (velikost por: 0,2–1,2 µm) iz polietersulfona, polivinilidendifluorida ali mešanih estrov celuloze.

9. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Vrečke ne stresajte. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
10. Pred uporabo vizualno preglejte infuzijsko vrečko in preverite, ali vsebuje delce ali pa je razbarvana. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena in brez vidnih delcev. Infuzijske vrečke ne uporabite, če opazite delce ali razbarvanost.
11. Morebitne neuporabljene ostanke v vialah z enim odmerkom zavržite.

Dajanje

12. Infundirajte 30 minut prek intravenske cevke. Ne dajajte intravensko s potiskom ali v bolusu.

Ni bilo poročano o nikakršnih nezdružljivostih s pripomočkom za prenos zaprtega sistema iz akrilonitril butadien stirena (ABS), akrila, aktivnega oglja, etilen propilen dien monomera, metakrilnega ABS, polikarbonata, poliizoprena, polioksimetilena, PP, silikona, nerjavnega jekla ali termoplastičnega elastomera za rekonstituirano raztopino.

13. Po isti infuzijski cevki ne dajajte sočasno še drugih zdravil.
14. Med odmerjanjem se priporoča uporabo linijskih filtrov ali filtrov za brizgalke (velikost odprtine: 0,2–1,2 μm , priporočeni materiali: polietersulfon, poliviniliden fluorid, mešani estri celuloze).

Odstranjevanje

Zdravilo Padcev je za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za enfortumab vedotin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o levkopeniji, glivičnih okužbah in okužbah sečil iz kliničnih preskušanj in spontanah poročil, vključno s primeri s tesno časovno povezavo, ko je ta neželen učinek po prenehanju zdravljenja izzvenel in se ob ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom spet povrnil (za levkopenijo), PRAC meni, da je vzročna povezava med enfortumabom vedotinom in levkopenijo, glivičnimi okužbami ter okužbami sečil vsaj smiselno možna. Informacije o zdravilih, ki vsebujejo enfortumab vedotin, je treba ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za enfortumab vedotin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) enfortumab vedotin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.