

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje enfortumabum vedotinum 20 mg.

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje enfortumabum vedotinum 30 mg.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku enfortumabum vedotinum 10 mg.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka enfortumab vedotinu je 1,25 mg/kg (až maximálně 125 mg pro pacienty s hmotností ≥ 100 kg) podávaných jako intravenózní infuze během 30 minut 1., 8. a 15. den 28denního cyklu do progrese onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Tabulka 1. Doporučené snížení dávky pro nežádoucí účinky

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

Modifikace dávky

Tabulka 2. Přerušování dávky, snížení a vysazení u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Modifikace dávky*
Kožní reakce	Podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo bulózní léze	Ihned přerušete podávání a předejte pacienta do specializované péče.
	Potvrzený SJS nebo TEN stupně 4 nebo opakující se onemocnění stupně 3	Trvale ukončete léčbu.
	Zhoršení stupně 2 Stupeň 2 s horečkou Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1• Zvažte předání do specializované péče• Léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky nebo zvažte snížení dávky o jednu úroveň (viz tabulka 1)
Hyperglykemie	Glykemie $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání, dokud se zvýšená glykemie nezlepší na hodnotu $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl).• Léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky.
Periferní neuropatie	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1.• Při prvním výskytu léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky.

		<ul style="list-style-type: none"> • Při recidivě přerušete podávání, dokud nebude stupeň ≤ 1, poté léčbu znovu zahajte dávkou sníženou o jednu úroveň (viz tabulka 1).
	Stupeň ≥ 3	Trvale ukončete léčbu.

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky [celkový bilirubin 1 až 1,5 x horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN) a jakékoliv hodnoty AST nebo celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN]. Enfortumab vedotin byl hodnocen pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Padcev je určen k intravenóznímu podání. Doporučená dávka musí být podána intravenózní infuzí během 30 minut. Enfortumab vedotin nesmí být podán jako intravenózní injekce nebo bolus.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Kožní reakce

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

Byly hlášeny lehké až středně těžké kožní reakce, převážně makulopapulózní vyrážka (viz bod 4.8). U pacientů léčených enfortumab vedotinem se také převážně během prvního cyklu léčby objevily těžké kožní nežádoucí účinky včetně SJS a TEN vedoucí k úmrtí. V klinických studiích byl medián doby do propuknutí závažných kožních reakcí 0,6 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 6,4).

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

Hyperglykemie

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

Periferní neuropatie

Během léčby enfortumab vedotinem se vyskytla periferní neuropatie, převážně periferní senzorická neuropatie, a zahrnovala i reakce stupně ≥ 3 (viz bod 4.8). Pacienti s již existující periferní neuropatií stupně ≥ 2 byli z klinických studií vyloučeni. Příznaky nové nebo zhoršující se periferní neuropatie je třeba u pacientů sledovat, protože u těchto pacientů může být zapotřebí odložit dávku, snížit dávku nebo ukončit podávání enfortumab vedotinu (viz tabulka 1). V případě periferní neuropatie stupně ≥ 3 musí být léčba přípravkem Padcev trvale ukončena (viz bod 4.2).

Poruchy oka

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

Extravazace v místě infuze

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

Embryofetální toxicita a antikoncepce

Těhotné ženy musí být informovány o možném riziku pro plod (viz body 4.6 a 5.3). Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby podstoupily těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby enfortumab vedotinem a používaly účinnou antikoncepci během léčby a po dobu minimálně 12 měsíců po ukončení léčby. Mužům léčeným enfortumab vedotinem se doporučuje, aby během léčby a po dobu až 9 měsíců po podání poslední dávky přípravku Padcev nepočali dítě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky dalších léčivých přípravků na enfortumab vedotin

Inhibitory, substráty nebo induktory CYP3A4

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku se doporučuje podstoupit těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby. Ženám ve fertilním věku se doporučuje během léčby a po dobu minimálně 12 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Mužům léčeným enfortumab vedotinem se doporučuje, aby během léčby a po dobu až 9 měsíců po podání poslední dávky přípravku Padcev nepočali dítě.

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s enfortumab vedotinem patřily alopecie (48,8 %), únava (46,8 %), snížená chuť k jídlu (44,9 %), periferní senzoričká neuropatie (38,7 %), průjem (37,6 %), nauzea (36 %), pruritus (33,4 %), dysgeuzie (29,9 %), anémie (26,5 %), snížení tělesné hmotnosti (23,4 %), makulopapulózní vyrážka (22,9 %), suchá kůže (21,6 %), zvracení (18,4 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (15,3 %), hyperglykemie (13,1 %), suché oko (12,8 %), zvýšená alaninaminotrasferáza (12,1 %) a vyrážka (10,4 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly průjem (2 %) a hyperglykemie (2 %). Celkem 9 % pacientů trvale ukončilo léčbu enfortumab vedotinem kvůli nežádoucím účinkům; nejčastějším nežádoucím účinkem (≥ 2 %) vedoucím k přerušení dávky byla periferní senzoričká neuropatie (4%). Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení dávky se vyskytly u 44 % pacientů; nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 %) vedoucími k přerušení dávky byla periferní senzoričká neuropatie (15 %), únava (7 %),

makulopapulózní vyrážka (4 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (4 %), zvýšení alaninaminotransferázy (4 %), anémie (3 %), průjem (3 %) a hyperglykémie (3 %). Třicet pět procent pacientů požadovalo snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků; nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) vedoucími ke snížení dávky byla periferní sensorická neuropatie (10 %), únava (5 %), makulopapulózní vyrážka (4 %) a snížená chuť k jídlu (2 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnost monoterapie enfortumab vedotinem byla hodnocena u 680 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří v klinických studiích dostávali 1,25 mg/kg 1., 8. a 15. den 28denního cyklu (viz tabulka 3). Median podávání enfortumab vedotinu byl 4,7 měsíce (rozsah: 0,3-34,8 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Enfortumab vedotin	
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Anémie
Není známo ¹	Neutropenie, febrilní neutropenie, snížený počet neutrofilů
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hyperglykemie, snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Periferní sensorická neuropatie, dysgeuzie
Časté	Periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, parestezie, hypestezie, porucha chůze, svalová slabost
Méně časté	Demyelinizační polyneuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita, motorická dysfunkce, dysestezie, svalová atrofie, neuralgie, obrna nervus peroneus, ztráta senzitivity, pocit pálení kůže, pálivý pocit
Poruchy oka	
Velmi časté	Suché oko
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Průjem, zvracení, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Alopecie, pruritus, vyrážka, makulopapulózní vyrážka, suchá kůže
Časté	Polékový kožní výsev, kožní exfoliace, konjunktivitida, bulózní dermatitida, puchýř, stomatitida, syndrom palmoplantární erythrodysestezie, ekzém, erytém, erytematózní vyrážka, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, vezikulózní vyrážka
Méně časté	Generalizovaná exfoliativní dermatitida, erythaema multiforme, exfoliativní vyrážka, pemfigoid,

	makulovezikulózní vyrážka, dermatitida, alergická dermatitida, kontaktní dermatitida, intertrigo, podráždění kůže, varikózní ekzém (stasis dermatitis), krvavý puchýř
Není známo ¹	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekróza, symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava
Časté	Extravazace v místě infuze
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšená alaninaminotrasferáza, zvýšená aspartátaminotrasferáza, snížení tělesné hmotnosti

¹Na základě globálních zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

Imunogenita na enfortumab vedotin 1,25 mg/kg byla testována u celkem 590 pacientů; u 15 pacientů byla při zahájení léčby potvrzena pozitivita na protilátky proti léčivu (anti-drug antibody, ADA), a z pacientů, kteří byli při zahájení léčby negativní (n = 575), bylo celkem 16 (2,8 %) pozitivních po zahájení léčby (13 přechodně a 3 trvale). Vzhledem k omezenému počtu pacientů s protilátkami proti přípravku Padcev nelze vyvodit žádné závěry týkající se možného vlivu imunogenity na účinnost, bezpečnost nebo farmakokinetiku.

Kožní reakce

V klinických studiích se kožní reakce vyskytly u 55 % (375) z 680 pacientů léčených enfortumab vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. Závažné (stupně 3 nebo 4) kožní reakce se vyskytly u 13 % (85) pacientů a většina těchto reakcí zahrnovala makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, vyrážku nebo polékový kožní výsev. Medián doby do propuknutí závažných kožních reakcí byl 0,62 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 6,4 měsíce). Závažné kožní reakce se vyskytly u 3,8% (26) pacientů.

V klinické studii EV-201 (n = 214) došlo u 75 % z pacientů, u kterých se objevily kožní reakce, k úplnému ustoupení příznaků a u 14 % k částečnému zlepšení (viz bod 4.4).

Hyperglykemie

V klinických studiích se hyperglykemie (glykemie > 13,9 mmol/l) vyskytla u 14 % (98) z 680 pacientů léčených enfortumab vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. Závažné příhody hyperglykemie se vyskytly u 2,2% pacientů, u 7 % pacientů se rozvinula těžká (stupeň 3–4) hyperglykemie a u 0,3 % pacientů došlo k fatálním příhodám, jednou v důsledku hyperglykemie a podruhé v důsledku diabetické ketoacidózy. Výskyt hyperglykemie stupně 3–4 se souhlasně zvyšoval u pacientů s vyšším indexem

tělesné hmotnosti a u pacientů s vyšší výchozí hladinou hemoglobinu A1C (HbA1c). Medián doby do propuknutí hyperglykemie byl 0,6 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 20,3).

V klinické studii EV-201 (n = 214) došlo u 61 % pacientů v době posledního hodnocení k úplnému ustoupení příznaků a u 19 % pacientů k částečnému zlepšení (viz bod 4.4).

Periferní neuropatie

V klinických studiích se periferní neuropatie vyskytovala u 52 % (352) z 680 pacientů léčených enfortumab vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. U čtyř procent pacientů došlo k těžké (stupeň 3–4) periferní neuropatii zahrnující senzorké a motorické příhody. Medián doby do propuknutí stupně ≥ 2 byl 4,6 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 15,8).

V klinické studii EV-201 (n = 214) došlo u 19 % pacientů v době posledního hodnocení k úplnému ustoupení příznaků a u 39 % pacientů k částečnému zlepšení (viz bod 4.4).

Onemocnění oka

V klinických studiích se u 30 % pacientů během léčby enfortumab vedotinem v dávce 1,25 mg/kg vyskytl příznak suchého oka. Léčba byla přerušena u 1,3 % pacientů a 0,1 % pacientů trvale ukončilo léčbu kvůli suchému oku. Těžký (stupeň 3) příznak suchého oka se vyskytl pouze u 3 pacientů (0,4 %). Medián doby do nástupu suchého oka byl 1,7 měsíce (v rozsahu: 0 až 19,1 měsíce) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Enfortumab vedotin je konjugát protilátky a léku (ADC) cílící na nektin-4, adhezni protein nacházející se na povrchu uroteliálních rakovinných buněk. Skládá se z humanizované monoklonální protilátky IgG1-kappa konjugované s látkou narušující mikrotubuly, MMAE, pomocí proteázou štěpitelného

valin-citrulin maleimidokaproylového linkeru. Neklinické údaje naznačují, že protinádorová aktivita enfortumab vedotinu je dána vazbou ADC na nektin-4 exprimující buňky následovanou internalizací komplexu ADC-nektin-4 a uvolněním MMAE pomocí proteolytického štěpení. Uvolnění MMAE narušuje mikrotubulární síť uvnitř buňky a následně navozuje zástavu buněčného cyklu a apoptotickou buněčnou smrt. MMAE uvolněný z buněk zacílených enfortumab vedotinem může difundovat do okolních buněk s nízkou expresí nektinu-4 a způsobit cytotoxickou buněčnou smrt.

Elektrofyzologie srdce

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Metastazující uroteliální karcinom

EV-301

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

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

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

Tabulka 4 shrnuje výsledky účinnosti studie EV-301, po mediánu sledování 11,1 měsíce (95% CI: 10,6 - 11,6).

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii EV-301

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

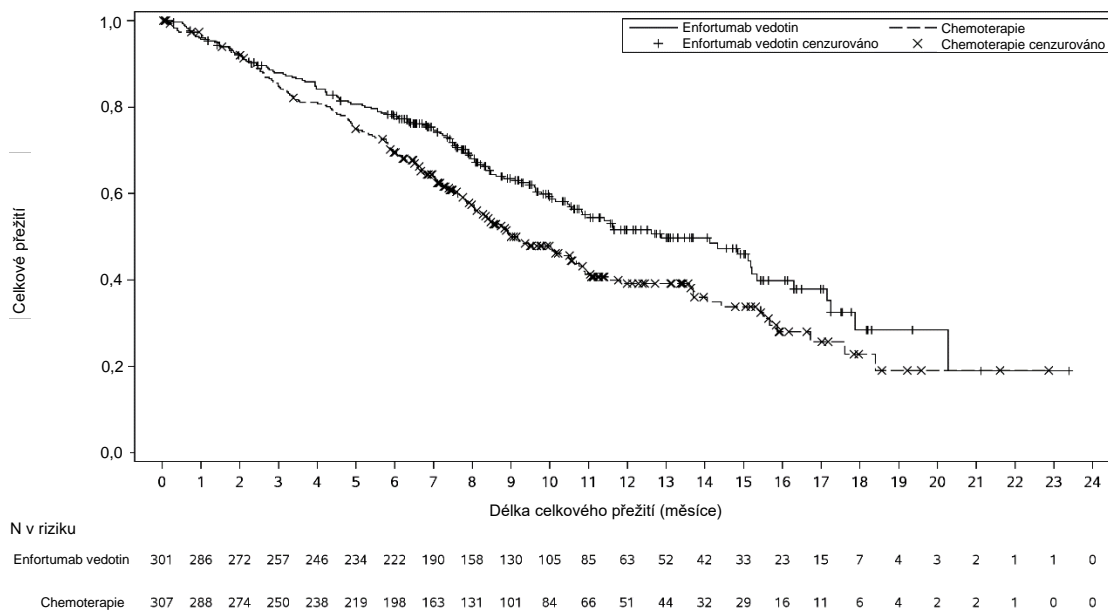
*předem stanovená hranice účinnosti = 0,00679, Istranná (upravená o 301 pozorovaných úmrtí)

[†]vyhodnocené zkoušejícím lékařem pomocí RECIST v1.1

[‡]předem stanovená hranice účinnosti = 0,02189, Istranná (upravená o 432 pozorovaných příhod PFS1)

[§]předem stanovená hranice účinnosti = 0,025, Istranná (upravená o 100 % informační frakci)

Obrázek 1. Kaplanův Meierův graf celkového přežití



Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Vylučování

K vylučování MMAE dochází hlavně stolicí a v menší části močí. Po jedné dávce jiného ADC, který obsahoval MMAE, se přibližně 24 % celkově podaného MMAE našlo ve stolici a moči jako MMAE

v nezměněné podobě během období 1 týdne. Většina získaného MMAE byla vyloučen stolicí (72 %). U MMAE po podání enfortumab vedotinu se očekává podobný profil vylučování.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Rasa a pohlaví

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

Porucha funkce ledvin

Byla hodnocena farmakokinetika ADC a nekonjugovaného MMAE po podání 1,25 mg/kg enfortumab vedotinu pacientům s lehkým ($\text{CrCl} > 60\text{--}90$ ml/min; $n = 272$), středně těžkým ($\text{CrCl} 30\text{--}60$ ml/min; $n = 315$) a těžkým ($\text{CrCl} 15\text{--}<30$ ml/min; $n = 25$) renálním poškozením. Nebyly pozorovány významné rozdíly v AUC expozici ADC nebo nekonjugovaného MMAE u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Enfortumab vedotin nebyl hodnocen u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění ($\text{CrCl} < 15$ ml/min).

Porucha funkce jater

Na základě analýzy populační farmakokinetiky s použitím údajů z klinických studií u pacientů s metastazujícím uroteliálním karcinomem neexistovaly významné rozdíly v expozici ADC a bylo pozorováno 37% zvýšení AUC nekonjugovaného MMAE u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin 1 až $1,5 \times \text{ULN}$ a jakoukoli hodnotou AST nebo celkový bilirubin $\leq \text{ULN}$ a $\text{AST} > \text{ULN}$, $n = 65$). Enfortumab vedotin byl studován pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater ($n = 3$) a nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Není znám vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ a jakákoli hodnota AST) nebo transplantace jater na farmakokinetiku ADC nebo nekonjugovaného MMAE.

Predikce na základě farmakokinetického modelování na fyziologické bázi

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

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

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

Studie in vitro

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

Změny na skeletu plodů spojené s enfortumab vedotinem byly považovány za vývojové opoždění. Dávka 2 mg/kg (přibližně podobná expozici při doporučené dávce pro člověka) vedla k toxicitě u matky, embryofetální letalitě a strukturálním malformacím, které zahrnovaly gastroschízu, malrotovanou zadní končetinu, chybějící přední tlapku, špatně umístěné vnitřní orgány a srostlý cervikální oblouk. Kromě toho byly pozorovány kosterní anomálie (asymetrické, fúzované, neúplně osifikované a deformované části hrudní kosti (sternebra), deformovaný cervikální oblouk a jednostranná osifikace hrudních center) a snížená hmotnost plodu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

histidin
monohydrát histidin-hydrochloridu
dihydrát trehalosy
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Rekonstituovaný roztok v lahvičce

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

Zředěný dávkovací roztok v infuzním vaku

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod pro přípravu a podání

Rekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

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

Naředění v infuzním vaku

7. Natáhněte vypočtené množství dávky rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky / injekčních lahviček a přeneste ho do infuzního vaku.
8. Nařeďte enfortumab vedotinu roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %), roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo Ringerovým-laktátovým injekčním roztokem. Velikost infuzního vaku musí mít takový objem, aby umožnila pojmout dostatečné množství rozpouštědla k dosažení finální koncentrace 0,3 mg/ml až 4 mg/ml enfortumab vedotinu. Naředený dávkovací roztok enfortumab vedotinu je kompatibilní s intravenózními infuzními vaky složenými z polyvinylchloridu (PVC), ethylvinylacetátu, polyolefinu, jako je polypropylen (PP), nebo intravenózními lahvemi obsahujícími polyethylen (PE), polyethylentereftalát-glykolem modifikovaným a infuzními soupravami složenými z PVC buď se změkčovadlem (bis (2-ethylhexyl) ftalát (DEHP) nebo tris (2-ethylhexyl) trimellitan (TOTM)), PE a s filtračními membránami (velikost pórů: 0,2-1,2 µm) složenými z polyethersulfonu, polyvinyliden-difluoridu nebo směsných esterů celulózy.
9. Promíchejte naředený roztok opatrným převrácením. Netřepejte vakem.
10. Vizuálně zkontrolujte, zda v infuzním vaku nejsou nějaké částice nebo nedošlo před použitím ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Nepoužívejte infuzní vak, pokud jsou v roztoku viditelné částice nebo došlo ke změně barvy.
11. Zlikvidujte všechnen nevyužitý objem zbylý v jednodávkových injekčních lahvičkách.

Podání

12. Podávejte infuzi v průběhu 30 minut intravenózní linkou. Nepodávejte jako intravenózní injekci nebo bolus.

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

13. Nepodávejte další léčivé přípravky společně stejnou infuzní linkou.

14. Při podávání se doporučuje používat in-line filtry nebo stříkačkové filtry (velikost pórů: 0,2-1,2 µm, doporučené materiály: polyethersulfon, polyvinylidendifluorid, směsné estery celulózy).

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1615/001

EU/1/21/1615/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2022

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