

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 20 mg enfortumabu wedotyny.

Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 30 mg enfortumabu wedotyny.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 10 mg enfortumabu wedotyny.

Enfortumab wedotyny składa się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule, monometylo aurystatyną E (ang. Monomethyl Auristatin E, MMAE) za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały do białawego liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Padcev powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić dobry dostęp żylny (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w monoterapii wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1. i 8. dniu każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Zalecana dawka pembrolizumabu to 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Jeżeli oba leki są podawane tego samego dnia, pacjenci powinni otrzymać pembrolizumab po enfortumabie wedotyny. Dodatkowe informacje na temat dawkowania pembrolizumabu, patrz ChPL pembrolizumabu.

Tabela 1. Zalecane zmniejszenie dawki enfortumabu wedotyny w przypadku działań niepożądanych

	Stopień zmniejszenia dawki
Dawka początkowa	1,25 mg/kg mc. do 125 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	1,0 mg/kg mc. do 100 mg
Drugie zmniejszenie dawki	0,75 mg/kg mc. do 75 mg
Trzecie zmniejszenie dawki	0,5 mg/kg mc. do 50 mg

Modyfikacje dawki

Tabela 2. Przerwanie, zmniejszenie i odstawienie dawki enfortumabu wedotyny u pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Modyfikacja dawki*
Reakcje skórne	Podjęrzewany zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS) lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN), lub zmiany pęcherzowe	Natychmiast wstrzymać podawanie i objąć pacjenta opieką specjalistyczną.
	Potwierdzony SJS lub TEN; stopień 4. lub nawracający stopień 3.	Zakończyć leczenie
	Pogorszenie stopnia 2. Stopień 2. z gorączką Stopień 3.	<ul style="list-style-type: none">• Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1.• Rozważyć objęcie pacjenta opieką specjalistyczną• Wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)

Hiperglikemia	Glikemia >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie, dopóki zwiększone stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) Wznović leczenie w tej samej dawce
Nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)	Stopień 2.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia $\leq 1.$, następnie wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Stopień $\geq 3.$	Zakończyć leczenie
Neuropatia obwodowa	Stopień 2.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia $\leq 1.$ W przypadku pierwszego wystąpienia wznowić leczenie w tej samej dawce W przypadku nawrotu wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Stopień $\geq 3.$	Zakończyć leczenie

*Toksyczności oceniano według Wspólnych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCA), wersja 5,0, zgodnie z którymi stopień 1. oznacza nasilenie łagodne, stopień 2. umiarkowane, stopień 3. ciężkie, a stopień 4. zagrażające życiu

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi [klirens kreatyniny (ang. Creatinine Clearance, CrCL) >60 – 90 ml/min], umiarkowanymi (CrCL 30 – 60 ml/min) ani ciężkimi (CrCL 15 – <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Enfortumabu wedotyny nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCL <15 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [bilirubina całkowita od 1 do $1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN) i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) lub bilirubina całkowita \leq GGN i AST $>$ GGN]. Enfortumab wedotyny oceniano tylko w ograniczonej grupie pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy spodziewać się, że zaburzenia czynności wątroby zwiększają ogólnoustrojową ekspozycję na MMAE (lek cytotoksyczny); dlatego też należy ściśle monitorować pacjentów w kierunku potencjalnych działań niepożądanych. Ze względu na niewielką liczbę danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie można podać konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie enfortumabu wedotyny u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Padcev podaje się dożylnie. Zalecana dawka musi być podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Enfortumabu wedotyny nie można podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy dokładnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje skórne

Reakcje skórne związane z podawaniem enfortumabu wedotyny są wynikiem jego wiązania do nektyny-4 ulegającej ekspresji w skórze. W przypadku wystąpienia gorączki lub objawów grypopodobnych, które mogą być pierwszymi objawami ciężkiej reakcji skórnej, należy obserwować pacjentów.

Donoszono o występowaniu reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w związku ze stosowaniem enfortumabu wedotyny, głównie w postaci wysypki plamisto-grudkowej. Częstość występowania reakcji skórnych była większa, gdy enfortumab wedotyny podawano w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały również skórne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, w tym SJS i TEN, ze skutkiem śmiertelnym, głównie w trakcie pierwszego cyklu leczenia.

Należy monitorować pacjentów w kierunku reakcji skórnych, począwszy od pierwszego cyklu i przez cały czas leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć odpowiednie leczenie, takie jak miejscowe podawanie kortykosteroidów i podawanie leków przeciwhistaminowych. W razie podejrzenia SJS lub TEN, lub w przypadku wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjentów opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne, w tym rozważenie wykonania kilku biopsji, ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą poprawić rokowanie. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Padcev w przypadku potwierdzenia SJS lub TEN, reakcji stopnia 4. lub nawracających reakcji skórnych stopnia 3. W przypadku pogorszenia reakcji stopnia 2., wystąpienia reakcji stopnia 2. z gorączką lub wystąpienia reakcji skórnych stopnia 3. należy wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia ≤ 1 . i rozważyć objęcie pacjentów opieką specjalistyczną. Wznowić leczenie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz punkt 4.2).

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowało nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Częstość występowania nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu, była większa podczas

podawania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, takich jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych. W przypadku zdarzeń stopnia ≥ 2 , należy podać kortykosteroidy (np. prednizon lub jego odpowiednik w dawce początkowej 1-2 mg/kg mc./dobę, którą następnie należy stopniowo zmniejszać). Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia 2. i rozważyć zmniejszenie dawki. Należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.2).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i kwasica ketonowa cukrzycowa (ang. Diabetic Ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zgonów, występowały u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie lub bez niej, leczonych enfortumabem wedotyny (patrz punkt 4.8). Hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z wcześniej istniejącą hiperglikemią lub wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI ≥ 30 kg/m²). Pacjentów ze stężeniem HbA1c $\geq 8\%$ w punkcie wyjściowym wykluczono z badań klinicznych. Przed podaniem dawki i okresowo przez cały czas trwania leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą lub narażonych na ryzyko cukrzycy bądź hiperglikemii. Jeżeli stężenie glukozy jest podwyższone, tj. ma wartość $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl), należy odstawić produkt leczniczy Padcev do czasu aż stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zakażenia

Donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń, takich jak posocznica (w tym przypadków śmiertelnych) u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny. Podczas leczenia należy ściśle monitorować pacjentów w kierunku pojawienia się ewentualnych ciężkich zakażeń.

Neuropatia obwodowa

Podczas podawania enfortumabu wedotyny występowała neuropatia obwodowa, głównie neuropatia obwodowa czuciowa, w tym reakcje stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.8). Pacjentów z wcześniej istniejącą neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 , wykluczono z badań klinicznych. Pacjentów należy monitorować w kierunku wystąpienia objawów lub nasilenia istniejącej neuropatii obwodowej, ponieważ tacy pacjenci mogą wymagać opóźnienia w podawaniu, zmniejszenia dawki lub odstawienia enfortumabu wedotyny (patrz Tabela 1). Produkt leczniczy Padcev należy trwale odstawić w przypadku neuropatii obwodowej stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały zaburzenia oka, głównie zespół suchego oka (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w kierunku zaburzenia oka. W ramach profilaktyki zespołu suchego oka należy rozważyć podawanie sztucznych łez i skierowanie na badanie okulistyczne, jeżeli objawy oczne nie ustąpiły lub uległy pogorszeniu.

Wynaczynienie w miejscu podania wlewu

W przypadku wynaczynienia obserwowano uszkodzenie skóry i tkanek miękkich po podaniu enfortumabu wedotyny (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Padcev należy zapewnić dobry dostęp żylny i w trakcie podawania monitorować możliwe wynaczynienia w miejscu podania wlewu. Jeżeli nastąpi wynaczynienie, należy przerwać wlew i monitorować pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

Toksyczność dla zarodka lub płodu i antykoncepcja

Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić wykonanie testu ciążowego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia enfortumabem wedotyny, stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni enfortumabem wedotyny nie spłodzili dziecka w czasie trwania leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev.

Informacja dla pacjenta

Lekarz przepisujący Padcev ma obowiązek omówić z pacjentem ryzyka związane z leczeniem tym produktem leczniczym, w tym z leczeniem skojarzonym z pembrolizumabem. Każdorazowo po przepisaniu leku pacjent powinien otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z enfortumabem wedotyny. Jednoczesne podawanie enfortumabu wedotyny z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4 (substraty) nie wiąże się z klinicznie istotnym ryzykiem wywołania interakcji farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na substancję czynną enfortumab wedotyny

Inhibitory, substraty lub induktory CYP3A4

Na podstawie modelowania farmakokinetycznego opartego na fizjologii (ang. Physiologically-based Pharmacokinetics, PBPK) przewiduje się, że jednoczesne podawanie enfortumabu wedotyny z ketokonazolem (skojarzony inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A) zwiększa wartość C_{max} niesprężonej MMAE i w niewielkim stopniu wartość AUC bez zmiany ekspozycji na ADC. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4. Pacjenci, którzy otrzymują jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycynę, kobicystat, indinawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycynę, worykonazol) powinni być ściśle monitorowani w kierunku oznak toksyczności.

Nie przewiduje się, aby niesprężona MMAE zmieniała AUC jednocześnie stosowanych leków będących substratami CYP3A4 (np. midazolam).

Silne induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą zmniejszać ekspozycję na niesprężoną MMAE z umiarkowanym skutkiem (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni enfortumabem wedotyny nie spłodzili dziecka w czasie trwania leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev.

Ciąża

Na podstawie wyników badań na zwierzętach można podejrzewać, że produkt leczniczy Padcev podawany kobiecie w ciąży może uszkodzić płód. Badania rozwoju zarodka lub płodu przeprowadzone u samic szczurów wykazały, że dożylnie podawanie enfortumabu wedotyny spowodowało zmniejszenie liczby żywych płodów, zmniejszenie wielkości miotu i zwiększenie częstości występowania wczesnych resorpcji (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Padcev nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy enfortumab wedotyny przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W szczurów, wielokrotne podanie enfortumabu wedotyny powodowało toksyczne działanie na jądra i może zmieniać płodność u samców. Wykazano, że MMAE ma właściwości aneugeniczne (patrz punkt 5.3). W związku z tym zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym oddali próbki nasienia do zamrożenia i przechowania przed rozpoczęciem leczenia. Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Padcev na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Padcev nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enfortumab wedotyny w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii oceniano u 793 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę enfortumabu wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dwóch badaniach fazy I (EV-101 i EV-102), trzech badaniach fazy II (EV-103, EV-201 i EV-203) oraz jednym badaniu fazy III (EV-301) (patrz Tabela 3). Mediana czasu ekspozycji pacjentów na enfortumab wedotyny wynosiła 4,7 miesiąca (zakres: od 0,3 do 55,7 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny były łysienie (47,7%), zmniejszony apetyt (47,2%), zmęczenie (46,8%), biegunka (39,1%), neuropatia obwodowa czuciowa (38,5%), nudności (37,8%), świąd (33,4%), zaburzenia smaku (30,4%), niedokrwistość (29,1%), zmniejszenie masy ciała (25,2%), wysypka plamisto-grudkowa (23,6%), suchość skóry (21,8%), wymioty (18,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (17%), hiperglikemia, (14,9%), zespół suchego oka (12,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (12,7%) i wysypka (11,6%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były biegunka (2,1%) i hiperglikemia (2,1%). Dwadzieścia jeden procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych; najczęstszym działaniem niepożądanym ($\geq 2\%$) prowadzącym do odstawienia dawki była neuropatia obwodowa czuciowa (4,8%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki wystąpiły u 62% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (14,8%), zmęczenie (7,4%), wysypka plamisto-grudkowa (4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (3,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,2%), niedokrwistość (3,2%), hiperglikemia (3,2%), zmniejszona liczba neutrofilów (3%), biegunka (2,8%), wysypka (2,4%) i neuropatia obwodowa ruchowa (2,1%). Trzydzieści osiem procent pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (10,3%), zmęczenie (5,3%), wysypka plamisto-grudkowa (4,2%) i zmniejszony apetyt (2,1%).

Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem

Jeżeli enfortumab wedotyny jest podawany w skojarzeniu z pembrolizumabem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem oceniano u 564 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę enfortumabu wedotyny wynoszącą 1,25 mg/kg mc. w skojarzeniu z pembrolizumabem w jednym badaniu fazy II (EV-103) oraz jednym badaniu fazy III (EV-302) (patrz Tabela 3). Mediana czasu ekspozycji pacjentów na enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosiła 9,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 34,4 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem były neuropatia obwodowa czuciowa (53,4%), świąd (41,1%), zmęczenie (40,4%), biegunka (39,2%), łysienie (38,5%), wysypka plamisto-grudkowa (36%), zmniejszona masa ciała (36%), zmniejszony apetyt (33,9%), nudności (28,4%), niedokrwistość (25,7%), zaburzenia smaku (24,3%), suchość skóry (18,1%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (16,8%), hiperglikemia (16,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (15,4%), zespół suchego oka (14,4%), wymioty (13,3%), wysypka plamista (11,3%), niedoczynność tarczycy (10,5%) i neutropenia (10,1%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były biegunka (3%) i nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,3%). Trzydzieści sześć procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do odstawienia były neuropatia obwodowa czuciowa (12,2%) i wysypka plamisto-grudkowa (2%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 72% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (17%), wysypka plamisto-grudkowa (6,9%), biegunka (4,8%), zmęczenie (3,7%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (3,7%), hiperglikemia (3,4%), neutropenia (3,2%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3%), świąd (2,3%) i niedokrwistość (2%).

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 42,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (9,9%), wysypka plamisto-grudkowa (6,4%), zmęczenie (3,2%), biegunka (2,3%) i neutropenia (2,1%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii lub w skojarzeniu z pembrolizumabem lub zgłaszane po wprowadzeniu enfortumabu wedotyny do obrotu wymieniono w tym punkcie według częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny

	Monoterapia	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	Posocznica	Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość	Niedokrwistość
Nieznana ¹	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofilów	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofilów
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często		Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Hiperglikemia, zmniejszony apetyt	Hiperglikemia, zmniejszony apetyt
Nieznana ¹	Cukrzycowa kwasica ketonowa	Cukrzycowa kwasica ketonowa

Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Neuropatia obwodowa czuciowa, zaburzenia smaku	Neuropatia obwodowa czuciowa, zaburzenia smaku
Często	Neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni	Neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni
Niezbyt często	Polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia, neurotoksyczność, dysfunkcja ruchowa, zaburzenia czucia, atrofia mięśni, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, utrata czucia, uczucie pieczenia skóry, uczucie pieczenia	Neurotoksyczność, zaburzenia czucia, miastenia rzekomoporaźna, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, uczucie pieczenia skóry
Zaburzenia oka		
Bardzo często	Zespół suchego oka	Zespół suchego oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często		Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD ²
Często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD ²	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności	Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry	Łysienie, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry, wysypka plamista
Często	Wykwit polekowy, złuszczenie skóry, zapalenie spojówek, dermataza pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodystryzji dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka śwądowa, wysypka pęcherzykowa	Wysypka, złuszczenie skóry, zapalenie spojówek, dermataza pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodystryzji dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka śwądowa, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry
Niezbyt często	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczone, pemfigoid, wysypka plamisto-pęcherzykowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy, pęcherz z krwią	Wykwit polekowy, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczone, pemfigoid, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy
Nieznaną ¹	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji, zespół	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji, zespół

	Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwyty zgięciowe	Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwyty zgięciowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często		Zapalenie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Zmęczenie	Zmęczenie
Często	Wynaczynienie w miejscu wlewu	Wynaczynienie w miejscu wlewu
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszona masa ciała	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszona masa ciała
Często		Lipaza podwyższona
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem

¹Na podstawie danych zgromadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

²Obejmuje: zespół ostrej niewydolności oddechowej, autoimmunologiczną chorobę płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższową chorobę płuc, zmnętnienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, toksyczność płucną i sarkoidozę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Łącznie 697 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny podanego w dawce 1,25 mg/kg mc. w monoterapii; 16 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. Anti Drug Antibodies, ADA) w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (N = 681), łącznie 24 (3,5%) było później dodatnich.

Łącznie 490 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny po podawaniu enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem; 24 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności ADA w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (N = 466), łącznie 14 (3%) było później dodatnich. Częstość występowania przeciwciał przeciwko enfortumabowi wedotyny wywołanych leczeniem była spójna z oceną po podawaniu enfortumabu wedotyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, u których potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Padcev, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących możliwego wpływu immunogenności na skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę produktu.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii reakcje skórne wystąpiły u 57% (452) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Reakcje skórne o ciężkim nasileniu (stopień 3. lub 4.) wystąpiły u 14% (108) pacjentów i większość z tych reakcji obejmowała wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie jamy ustnej, wysypkę rumieniową, wysypkę lub wykwit polekowy. Mediana czasu do wystąpienia reakcji skórnych o ciężkim nasileniu wynosiła 0,7 miesiąca (zakres od 0,1 do 8,2 miesiąca). Ciężkie reakcje skórne wystąpiły u 4,3% (34) pacjentów. Wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne i dla których były dostępne dane dotyczące ustąpienia (N = 366), u 61% objawy ustąpiły całkowicie, u 24% uzyskano częściową poprawę,

a u 15% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 39% pacjentów z resztkowymi reakcjami skórnymi podczas ostatniej oceny 38% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem reakcje skórne wystąpiły u 70% (392) spośród 564 pacjentów, a większość tych reakcji skórných obejmowała wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą oraz wysypkę grudkową. Ciężkie (stopnia 3. lub 4.) reakcje skórne wystąpiły u 17% (97) pacjentów (stopnia 3.: 16%, stopnia 4.: 1%). Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórných wynosiła 1,7 miesiąca (zakres: od 0,1 do 17,2 miesiąca). Wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne i którzy mieli dane dotyczące ustąpienia (N = 391), u 59% objawy ustąpiły całkowicie, u 30% uzyskano częściową poprawę, a u 10% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 41% pacjentów z resztkowymi reakcjami skórnymi w momencie ostatniej oceny 27% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 26 (3,3%) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Mniej niż 1% pacjentów doświadczyło ciężkiego (stopień 3. lub 4.) nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD (stopień 3.: 0,5%, stopień 4.: 0,3%). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD doprowadziło do przerwania leczenia enfortumabem wedotyny u 0,5% pacjentów. Nie było zgonów z powodu nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD. Mediana czasu do wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD dowolnego stopnia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres od 0,6 do 6,0 miesięcy), a mediana czasu trwania nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD wynosiła 1,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 43,0 miesięcy). Spośród 26 pacjentów, u których wystąpiło nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD, u 18 (30,8%) objawy ustąpiły.

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 58 (10,3%), spośród 564 pacjentów. Ciężkie (stopnia 3. lub 4.) nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 20 pacjentów (stopnia 3.: 3,0 %, stopnia 4.: 0,5%). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD doprowadziło do przerwania leczenia enfortumabem wedotyny u 2,1% pacjentów. U dwóch pacjentów nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD zakończyło się zgonem. Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD wynosiła 4 miesiące (zakres: od 0,3 do 26,2 miesiąca).

Hiperglikemia

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii hiperglikemia (stężenie glukozy we krwi $>13,9$ mmol/l) wystąpiła u 17% (133) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Ciężkie zdarzenia hiperglikemii wystąpiły u 2,5% pacjentów, u 7% pacjentów wystąpiła ciężka (stopnia 3. lub 4.) hiperglikemia, a u 0,3% pacjentów nastąpił zgon, u jednego pacjenta hiperglikemia a u drugiego kwasica ketonowa cukrzycowa. Częstość występowania hiperglikemii stopnia 3.–4. systematycznie rosła u pacjentów z wyższym wskaźnikiem masy ciała i u pacjentów z większym stężeniem hemoglobiny A1C (HbA1c) w punkcie wyjściowym. Mediana czasu do wystąpienia hiperglikemii wynosiła 0,5 miesiąca (zakres od 0 do 20,3).

Wśród pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia i dla których były dostępne dane dotyczące ustąpienia (N = 106), u 66% objawy ustąpiły całkowicie, u 19% nastąpiła częściowa poprawa, a u 15% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 34% pacjentów z resztkową hiperglikemią podczas ostatniej oceny 64% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Neuropatia obwodowa

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii neuropatia obwodowa wystąpiła u 53% (422) spośród 793 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Pięć procent pacjentów doświadczyło ciężkiej (stopień 3. lub 4.) neuropatii obwodowej, w tym zdarzeń czuciowych i ruchowych. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 wynosiła 4,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 20,2).

Wśród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia i dla których były dostępne dane dotyczące ustąpienia (N = 340), u 14% objawy ustąpiły całkowicie, u 46% nastąpiła częściowa poprawa, a u 41% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 86% pacjentów z resztkową neuropatią podczas ostatniej oceny 51% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Zaburzenia oka

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii 30% pacjentów miało zespół suchego oka w trakcie leczenia enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Leczenie przerwało 1,5% pacjentów, a 0,1% trwale przerwało leczenie z powodu zespołu suchego oka. Ciężki (stopnia 3.) zespół suchego oka wystąpił jedynie u 3 pacjentów (0,4%). Mediana czasu do wystąpienia zespołu suchego oka wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 0 do 30,6 miesiąca).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem oceniano u 173 pacjentów <65 roku życia i 391 pacjentów ≥ 65 roku życia. Ogólnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat, szczególnie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 56,3% i 35,3%) oraz zdarzeń \geq stopnia 3. (odpowiednio 80,3% i 64,2%), podobnie jak w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 4921 301

Faks: +48 22 4921 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie ma znanego antidotum w przypadku przedawkowania enfortumabu wedotyny. W razie przedawkowania należy uważnie monitorować pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, uwzględniając okresy półtrwania 3,6 dnia (ADC) oraz 2,6 dnia (MMAE).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX13

Mechanizm działania

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. Antibody Drug Conjugate, ADC) ukierunkowany na nektynę4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem

niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozę oraz immunogenną śmierć komórki. MMAE uwalniana z komórek, na które jest ukierunkowany enfortumab wedotyny, może dyfundować do pobliskich komórek wykazujących niewielką ekspresję nektyny-4, powodując cytotoksyczną śmierć komórki. Skojarzenie enfortumabu wedotyny z inhibitorami PD-1 powoduje zwiększoną aktywność przeciwnowotworową spójną z komplementarnymi mechanizmami działania indukowanej przez MMAE cytotoksyczności komórkowej oraz indukcją immunogennej śmierci komórki oraz wzmożenie aktywności układu odpornościowego poprzez hamowanie PD-1.

Elektrofizjologia serca

W zalecanej dawce równej 1,25 mg/kg mc. enfortumab wedotyny nie wydłużał średniego odstępu QTc w klinicznie istotnym zakresie w badaniu EKG u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem

Nieleczony wcześniej rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Skuteczność produktu leczniczego Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem oceniano w badaniu EV-302 (KEYNOTE-A39) - otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu 3. fazy, do którego włączono 886 pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie otrzymali wcześniej terapii ogólnoustrojowej w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Pacjenci, u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową oraz pacjenci, u których zastosowano chemioterapię adjuwantową po cystektomii, zostali włączeni do badania, jeśli nawrót nastąpił >12 miesięcy po ukończeniu leczenia. Pacjentów uznano za niekwalifikujących się do przyjmowania cisplatyny, jeśli spełniali przynajmniej jedno z następujących kryteriów: współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) pomiędzy 30–59 ml/min, status sprawności według skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 , utrata słuchu stopnia ≥ 2 lub niewydolność serca klasy III według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association, NYHA).

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 i otrzymywali oni enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (Grupa A) albo gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny (cisplatynie lub karboplatynie) (Grupa B). Pacjenci w grupie A otrzymywali enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu, a następnie pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu 21-dniowego cyklu około 30 minut po podaniu enfortumabu wedotyny. Pacjenci w grupie B otrzymywali gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² podawane w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu z cisplatyną w dawce 70 mg/m² lub karboplatyną (AUC = 4,5 lub 5 mg/ml/min zgodnie z lokalnymi wytycznymi) podawaną w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli leczenia (chemioterapia, 6 cykli; pembrolizumab, 35 cykli, enfortumab wedotyny, nie określono maksymalnej liczby cykli).

Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej gemcytabinę i chemioterapię opartą na pochodnych platyny mogli otrzymywać immunoterapię podtrzymującą (np. awelumab). Randomizacja była stratyfikowana według zakwalifikowania do przyjmowania cisplatyny (zakwalifikowani albo niezakwalifikowani), ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 10 albo CPS < 10) i obecności przerzutów do wątroby (obecne albo nieobecne). Ekspresję PD-L1 oceniano na podstawie zestawu testowego PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Pacjentów wykluczano z badania, jeżeli stwierdzono u nich aktywne przerzuty do OUN, czuciową lub ruchową neuropatię stopnia ≥ 2 ., niekontrolowaną cukrzycę określoną jako stężenie A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ lub HbA1c $\geq 7\%$ z powiązanymi objawami cukrzycy, chorobę autoimmunologiczną lub chorobę wymagającą zastosowania immunosupresji, nieinfekcyjne zapalenie płuc lub inne rodzaje śródmiąższowej choroby płuc.

Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: od 22 do 91); 77% stanowili mężczyźni, w większości rasy białej (67%) lub azjatyckiej (22%). U wszystkich pacjentów wyjściowy status sprawności według skali ECOG wynosił 0 (49%), 1 (47%) lub 2 (3%). Czterdzieści siedem procent pacjentów miało udokumentowane wyjściowe stężenie HbA1c wynoszące $< 5,7\%$. Wyjściowo 95% pacjentów miało raka urotelialnego z przerzutami, a 5% pacjentów miało nieresekcyjnego raka urotelialnego. Wyjściowo siedemdziesiąt dwa procent pacjentów miało przerzuty trzewne, w tym 22% przerzuty do wątroby. Osiemdziesiąt pięć procent pacjentów miało typ histologiczny w postaci raka urotelialnego (ang. urothelial carcinoma, UC), 6% miało UC z różnicowaniem płaskonabłonkowym mieszanym, a 2% miało inne mieszane warianty histologiczne UC. Czterdzieści sześć procent pacjentów nie kwalifikowało się do otrzymywania cisplatyny, a 54% kwalifikowało się do otrzymywania cisplatyny w momencie randomizacji. Spośród 877 przebadanych pacjentów, których tkanka była dostępna do badania PD-L1, 58% pacjentów miało guzy wykazujące ekspresję PD-L1 na poziomie CPS ≥ 10 , a 42% pacjentów miało guzy wykazujące ekspresję PD-L1 na poziomie CPS < 10 . Mediana czasu obserwacji wynosiła 17,3 miesiąca (zakres: od 0,3 do 37,2).

Pierwszorzędowymi parametrami oceny wyników skuteczności były całkowity czas przeżycia (ang. Overall Survival, OS), czas przeżycia wolny od progresji (ang. Progression Free Survival, PFS) w ocenie według BICR przy użyciu RECIST v.1.1. Drugorzędowym parametrem oceny wyników skuteczności był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. Overall Response Rate, ORR) w ocenie według BICR przy użyciu RECIST v.1.1.

Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę OS, PFS i ORR u pacjentów randomizowanych do otrzymywania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do gemcytabiny i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Podsumowanie wyników skuteczności w badaniu EV-302 znajduje się w tabeli 4 oraz na rycinach 1 i 2.

Tabela 4. Wyniki skuteczności w badaniu EV-302

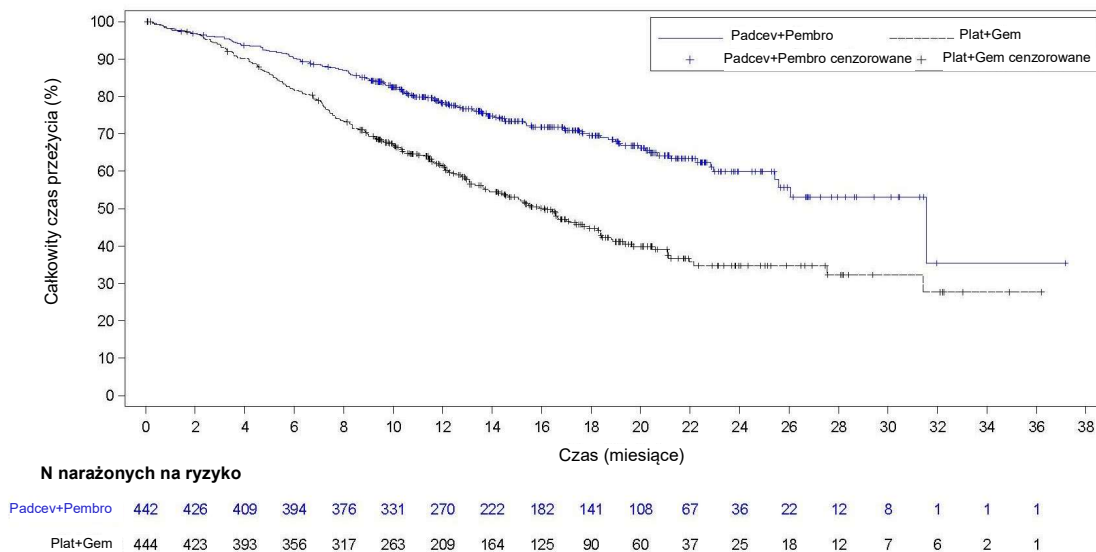
Punkt końcowy	Produkt leczniczy Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcytabina +platyna n = 444
Całkowity czas przeżycia		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediana w miesiącach (95% CI) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
2-stronna wartość p ^c	<0,00001	
Czas przeżycia bez progresji^d		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediana w miesiącach (95% CI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
2-stronna wartość p ^c	<0,00001	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (CR + PR)^{d,f}		
Potwierdzony wskaźnik ORR (%) (95% CI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)

2-stronna wartość p ^g	<0,00001	
Czas trwania odpowiedzi^{d,f}		
Mediana w miesiącach (95% CI) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

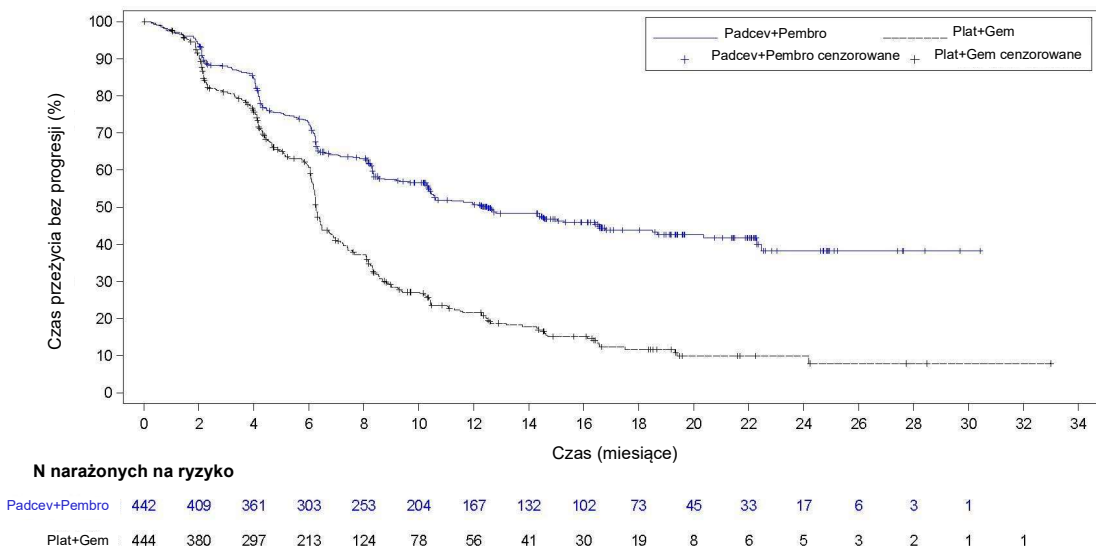
NR = Nie osiągnięto.

- Na podstawie metody komplementarnej transformacji log-log (Collett, 1994).
- Na podstawie modelu proporcjonalnych stratyfikowanych zagrożeń Coxa. Współczynnik ryzyka < 1 wypada korzystniej w grupie enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.
- Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.
- Ocenione według BICR przy użyciu RECIST v1.1.
- Na podstawie metody Cloppera-Pearsona (Clopper 1934).
- Obejmuje jedynie pacjentów z mierzalną chorobą wyjściowo (n = 437 w przypadku enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, n = 441 w przypadku gemcytabiny w skojarzeniu z pochodnymi platyny). Czas trwania odpowiedzi oszacowano w przypadku osób odpowiadających.
- Na podstawie testu Cochrańa-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1, zakwalifikowania do otrzymywania cisplatyny i przerzutów do wątroby.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, EV-302



Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji, EV-302



Enfortumab wedotyny w monoterapii

Wcześniej leczony rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami

EV-301

Skuteczność produktu leczniczego Padcev w monoterapii oceniano w badaniu EV-301 - otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy, do którego włączono 608 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którym podano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia (ang. Overall Survival, OS), a drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. Progression Free Survival, PFS) i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. Objective Response Rate, ORR) [PFS i ORR były oceniane przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST wersja 1,1]. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 i otrzymali oni enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu lub jedną z następujących chemioterapii według decyzji badacza: docetaksel 75 mg/m² (38%), paklitaksel 175 mg/m² (36%) lub winflunina 320 mg/m² (25%) w 1. dniu 21-dniowego cyklu.

Pacjentów wykluczano z badania, jeżeli stwierdzono u nich aktywne przerzuty do OUN, czuciową lub ruchową neuropatię stopnia ≥ 2 ., zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV) (HIV 1 lub 2) w wywiadzie, aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub niekontrolowaną cukrzycę określoną jako stężenie HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c $\geq 7\%$ z powiązanymi objawami cukrzycy.

Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres od 30 do 88 lat), 77% stanowili mężczyźni, w większości rasy białej (52%) lub azjatyckiej (33%). U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności według skali ECOG wynosił 0 (40%) lub 1 (60%). Dziewięćdziesiąt pięć procent (95%) pacjentów miało chorobę przerzutową, a 5% chorobę miejscowo zaawansowaną. Osiemdziesiąt procent pacjentów miało przerzuty trzewne, w tym 31% przerzuty do wątroby. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów miało typ histologiczny raka urotelialnego/raka przejściowokomórkowego (ang. Transitional Cell Carcinoma, TCC), 14% miało raka urotelialnego/przejściowokomórkowego mieszanego, a około 10% miało inne warianty histologiczne. Łącznie 76 (13%) pacjentów otrzymało ≥ 3 cykle wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej. Pięćdziesiąt dwa procent (314) pacjentów otrzymało wcześniej inhibitor PD-1, 47% (284) otrzymało wcześniej inhibitor PD-L1 i dodatkowo 1% (9) pacjentów otrzymało inhibitory zarówno PD-1, jak i PD-L1. Tylko 18% (111) pacjentów odpowiedziało na wcześniejszą terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1. Sześćdziesiąt trzy procent (383) pacjentów otrzymało wcześniej schematy oparte na cisplatynie, 26% (159) otrzymało wcześniej schematy oparte na karboplatynie i dodatkowe 11% (65) otrzymało schematy oparte zarówno na cisplatynie, jak i karboplatynie.

W tabeli 5 podsumowano wyniki skuteczności w badaniu EV-301, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca (95% CI: 10,6 do 11,6).

Tabela 6. Wyniki skuteczności w badaniu EV-301

Punkt końcowy	Padcev n = 301	Chemioterapia n = 307
Całkowity czas przeżycia		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
1-stronna wartość p	0,00142*	
Czas przeżycia bez progresji[†]		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1-stronna wartość p	<0,00001 [‡]	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95% CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-stronna wartość p	<0,001 [§]	
Wskaźnik odpowiedzi całkowitej (%)	4,9	2,7
Wskaźnik odpowiedzi częściowej (%)	35,8	15,2
Czas trwania odpowiedzi u pacjentów odpowiadających na leczenie		
Mediana w miesiącach (95% CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

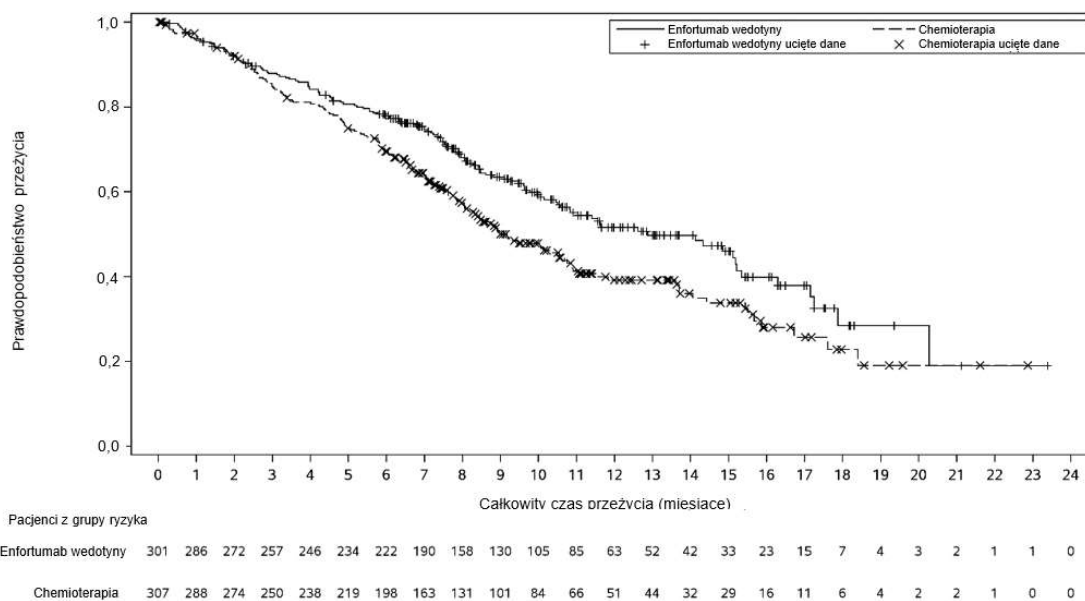
* wcześniej określony próg skuteczności = 0,00679, 1-stronny (dostosowany według obserwowanych 301 zgonów)

[†] ocenione przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST wersja 1.1

[‡] wcześniej określony próg skuteczności = 0,02189, 1-stronny (dostosowany według obserwowanych 432 zdarzeń PFS1)

[§] wcześniej określony próg skuteczności = 0,025, 1-stronny (dostosowany według frakcji 100% danych)

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, EV-301



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań enfortumabu wedotyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak urotelialny (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Średnia szacowana objętość dystrybucji ADC w stanie stacjonarnym wynosiła 12,8 l po podaniu enfortumabu wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. W warunkach *in vitro*, stopień wiązania niesprężonej MMAE z białkami osocza ludzkiego wahał się od 68% do 82%. Niesprężona MMAE prawdopodobnie nie wypiera leków wiążących się w dużym stopniu z białkami ani nie jest wypierana przez te produkty lecznicze. Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że niesprężona MMAE jest substratem glikoproteiny P.

Metabolizm

Niewielka część niesprężonej MMAE uwalniana z enfortumabu wedotyny ulega metabolizmowi. Dane z badań w warunkach *in vitro* wskazują, że metabolizm niesprężonej MMAE odbywa się głównie na drodze utleniania przez CYP3A4.

Eliminacja

Średni klirens ADC i niesprężonej MMAE u pacjentów wynosiły odpowiednio 0,11 l/h i 2,11 l/h. Spadek stężenia ADC w fazie eliminacji opisywała funkcja wielowykładnicza z okresem półtrwania równym 3,6 dnia.

Wydaje się, że eliminacja niesprężonej MMAE jest ograniczona szybkością uwalniania z enfortumabu wedotyny. Spadek stężenia niesprężonej MMAE w fazie eliminacji opisywała funkcja wielowykładnicza z okresem półtrwania równym 2,6 dnia.

Wydalenie

Niesprężona MMAE wydalana się głównie w kale i w mniejszym stopniu w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki innego ADC, który zawierał niesprężoną MMAE, około 24% całkowitej ilości podanej niesprężonej MMAE stwierdzono w kale i w moczu w postaci niezmienionej niesprężonej MMAE przez okres 1 tygodnia. Większość odzyskanej niesprężonej MMAE wydalana się w kale (72%). Oczekuje się, że po podaniu enfortumabu wedotyny profil wydalania niesprężonej MMAE będzie podobny.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wskazuje, że wiek [zakres: od 24 do 90 lat; 60% (450/748) >65 lat, 19% (143/748) >75 lat] nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę enfortumabu wedotyny.

Rasa i płeć

Na podstawie analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych stwierdzono, że rasa [69% (519/748) biała, 21% (158/748) azjatycka, 1% (10/748) czarna i 8% (61/748) inna lub nieznaną] ani płeć [73% (544/748) mężczyźni] nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę enfortumabu wedotyny.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę ADC i niesprężonej MMAE oceniano po podaniu enfortumabu wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. pacjentom z łagodnymi (CrCL >60–90 ml/min), umiarkowanymi (CrCL = 30–60 ml/min) i ciężkimi (CrCL 15–<30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie obserwowano znaczących różnic AUC ekspozycji na ADC lub niesprężoną MMAE w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Enfortumabu wedotyny nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCL <15 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, wykorzystując dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami nie stwierdzono istotnych różnic między ekspozycją ADC. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita od 1 do 1,5 × GGN i dowolna aktywność AST lub bilirubina całkowita ≤GGN i AST >GGN) z wcześniej leczonym oraz wcześniej nieleczonym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami obserwowano odpowiednio 37% i 16% wzrost wartości średniego stężenia niesprężonej MMAE w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Enfortumab wedotyny badano jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 5) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (n=1). Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita >1,5 × GGN i dowolna aktywność AST) lub przeszczepienia wątroby na farmakokinetykę ADC lub niesprężonej MMAE nie jest znany.

Przewidywania modelowania farmakokinetycznego oparte na fizjologii

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny z ketokonazolem (skojarzony inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A) zwiększy wartość C_{max} niesprężonej MMAE i w niewielkim stopniu wartość AUC bez zmiany ekspozycji na ADC.

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny z ryfampicyną (skojarzony induktor P-gp i silny induktor CYP3A) zmniejszy wartość C_{max} niesprężonej MMAE i w niewielkim stopniu wartość AUC bez zmiany ekspozycji na ADC. Pełen wpływ ryfampicyny na C_{max} niesprężonej MMAE w modelu PBPK może być niedoszacowany.

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny nie wpłynie na ekspozycję na midazolam (czuły substrat CYP3A). Badania w warunkach *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wskazują, że niesprężona MMAE hamuje CYP3A4/5, ale nie wpływa na inne izoformy CYP450. Niesprężona MMAE nie indukowała głównych enzymów CYP450 w ludzkich hepatocytach.

Badania w warunkach *in vitro*

Dane z badań w warunkach *in vitro* wskazują, że niesprężona MMAE jest substratem, ale nie inhibitorem, białka transportującego pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że niesprężona MMAE nie była substratem białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), białka oporności wielolekowej 2 (ang. Multidrug Resistance-Associated Protein 2, MRP2), polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1) lub 1B3 (OATP1B3), nośnika 2 kationów organicznych (ang. Organic Cation Transporter 2, OCT2) ani nośnika 1 (ang. Organic Anion Transporter 1, OAT1) lub 3 (OAT3) anionów organicznych. Niesprężona MMAE nie była inhibitorem pompy eksportującej kwasy żółciowe (ang. Bile Salt Export Pump, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3 w stężeniach istotnych klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania genotoksyczności wykazały, że MMAE nie ma zauważalnego potencjału genotoksycznego w bakteryjnym teście mutacji powrotnych (test Ames) ani w teście mutacji na mysich komórkach chłoniaka L5178Y TK+/- . MMAE indukowała aberracje chromosomalne w teście mikrojądrowym u szczurów, co było spójne z działaniem farmakologicznym środków niszczących mikrotubule.

W badaniach na szczurach (4- i 13-tygodniowych) i na małpach (4-tygodniowych) po podaniu wielokrotnym zaobserwowano zmiany skórne. Zmiany skórne w pełni ustępowały pod koniec 6-tygodniowego okresu zdrowienia.

Hiperglikemia zgłaszana w badaniach klinicznych nie występowała w badaniach toksyczności zarówno na szczurach jak i na małpach i u żadnego z gatunków nie stwierdzono zmian histopatologicznych w trzustce.

Obserwowano toksyczne działanie na płód (zmniejszenie wielkości miotu lub całkowita utrata miotu), a zmniejszenie wielkości miotu odzwierciedlało wzrost wczesnych resorpcji. Średnia masa ciała płodu u przeżywających płodów dla dawki 2 mg/kg mc. była zmniejszona w porównaniu z grupą kontrolną.

Związane ze stosowaniem enfortumabu wedotyny deformacje szkieletu płodu uznano za opóźnienia rozwojowe. Stosowanie dawki 2 mg/kg mc (w przybliżeniu podobnej do ekspozycji występującej po zastosowaniu dawki zalecanej u ludzi) prowadziło do toksyczności dla matki, śmierci zarodka lub płodu oraz strukturalnych wad rozwojowych, które obejmowały wytrzewienie, nieprawidłowo skrócone kończyny tylne, brak przednich łap, nieprawidłowe położenie narządów wewnętrznych oraz połączenie łuków szyjnych. Ponadto zaobserwowano nieprawidłowości w obrębie szkieletu (asymetryczne, połączone, nie w pełni skostniałe i zniekształcone mostki, zniekształcone łuki szyjne

oraz jednostronne skostnienie środkowej części klatki piersiowej) oraz zmniejszoną masę ciała płodów.

Toksyczne działanie na jądra, obserwowane wyłącznie u szczurów, było częściowo odwracalne na koniec 24-tygodniowego okresu zdrowienia.

Nie przeprowadzono oddzielnych badań przedklinicznych enfortumabu wedotyiny w skojarzeniu z pembrolizumabem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
4 lata

Roztwór przygotowany w fiolce

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rekonstytucji roztwór z fiolki należy natychmiast dodać do worka infuzyjnego. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania fiolek z przygotowanym roztworem do czasu użycia odpowiada użytkownik, jednak nie powinno się ich przechowywać dłużej niż 24 godziny w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie zamrażać.

Rozcieńczony roztwór do podawania w worku infuzyjnym

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po rozcieńczeniu w worku infuzyjnym rozcieńczony roztwór z worka należy natychmiast podać pacjentowi. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania rozcieńzonego roztworu do podawania do czasu użycia odpowiada użytkownik, jednak nie powinno się go przechowywać dłużej niż 16 godzin w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C, wliczając czas infuzji. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki
Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C).
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z produktem leczniczym Padcev 20 mg w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka o pojemności 10 ml ze szkła typu I z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiową uszczelką 20 mm z zielonym pierścieniem i zielonym wieczkiem. Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

Fiolka z produktem leczniczym Padcev 30 mg w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka o pojemności 10 ml ze szkła typu I z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiową uszczelką 20 mm ze srebrnym pierścieniem i żółtym wieczkiem. Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja przygotowania i podawania

Rekonstytucja w fiolce jednodawkowej

1. Należy przestrzegać procedury właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.
2. Należy zastosować odpowiednią technikę aseptyczną w celu rekonstytucji i przygotowywania roztworów do podawania.
3. Obliczyć zalecaną dawkę na podstawie masy ciała pacjenta w celu określenia liczby i mocy (20 mg lub 30 mg) potrzebnych fiolek.
4. Przygotować roztwór w każdej fiolce w opisany poniżej sposób i w miarę możliwości kierować strumień sterylnej wody do wstrzykiwań wzdłuż ścianek fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek:
 - a. Fiolka 20 mg: dodać 2,3 ml sterylnej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór enfortumabu wedotyny o stężeniu 10 mg/ml.
 - b. Fiolka 30 mg: dodać 3,3 ml sterylnej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór enfortumabu wedotyny o stężeniu 10 mg/ml.
5. Powoli obracać każdą fiolkę, aż zawartość całkowicie się rozpuści. Umożliwić osiadanie przygotowanej zawartości fiolki lub fiolek przez co najmniej 1 minutę, aż znikną pęcherzyki. Nie potrząsać fiolką. Nie narażać na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
6. Sprawdzić wzrokowo roztwór na obecność cząstek stałych i przebarwień. Przygotowany roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do żółtego i wolny od widocznych cząstek stałych. Usunąć wszelkie fiolki z widocznymi cząstkami stałymi lub przebarwieniami.

Rozcieńczanie w worku infuzyjnym

7. Pobrać obliczoną wielkość dawki przygotowanego roztworu z fiolki lub fiolek i przenieść do worka infuzyjnego.
8. Rozcieńczyć enfortumab wedotyny dekstrozą 50 mg/ml (5%) lub chlorkiem sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem Ringera z mleczanem do wstrzykiwań. Wielkość worka infuzyjnego powinna umożliwić dodanie wystarczającej objętości rozpuszczalnika do osiągnięcia końcowego stężenia enfortumabu wedotyny od 0,3 mg/ml do 4 mg/ml.

Rozcieńczony roztwór enfortumabu wedotyny do podawania jest zgodny z workami do wlewów dożylnych składającymi się z polichlorku winylu (PVC), octanu etylowinyłu, poliolefiny na przykład polipropylenu (PP) lub butelkami i.v. składającymi się z polietylenu (PE), politereftalanu etylenu modyfikowanego glikolem oraz z zestawami do infuzji składającymi się z PVC i plastyfikatora: ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP) lub trimelitanu tris(2-etyloheksylu) (TOTM)), PE oraz membranami filtracyjnymi (wielkość porów: od 0,2 do 1,2 μ m) składającymi się z polietylenosulfonu, polifluorku winylidenu lub mieszanych estrów celulozy.

9. Wymieszać rozcieńczony roztwór, delikatnie odwracając worek. Nie potrząsać workiem. Nie narażać na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
10. Przed użyciem sprawdzić wzrokowo worek infuzyjny na obecność jakichkolwiek cząstek stałych i przebarwień. Przygotowany roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do żółtego i wolny od widocznych cząstek stałych. Nie używać worka infuzyjnego w razie zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
11. Usunąć wszelkie niezużyte pozostałości we fiolkach jednodawkowych.

Podawanie

12. Podawać we wlewie przez 30 minut przez linię dożylną. Nie podawać jako wstrzyknięcie dożylne ani bolus.

Nie zaobserwowano żadnej niezgodności między przygotowanym roztworem a wyrobem do podawania leków w systemie zamkniętym składającym się z kopolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenowego (ABS), akrylu, węgla aktywowanego, monomerów etylenowo-propylenowo-dienowych, kopolimeru metakrylanu i ABS, poliwęglanu, poliizoprenu, polioksymetylenu, PP, silikonu, stali nierdzewnej i elastomeru termoplastycznego.

13. Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.
14. Podczas podawania zaleca się stosowanie filtrów liniowych lub strzykawkowych (wielkość porów: od 0,2 do 1,2 µm; zalecane materiały: polietylenosulfon, polifluorek winylidenu, mieszane estry celulozy).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwietnia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/12/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.