ANEKS I

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.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka 20 mg zawiera 0,40 mg polisorbatu 20.
Każda dawka 30 mg zawiera 0,60 mg polisorbatu 20.

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

Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową

Produkt leczniczy Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuacja jako leczenie adjuwantowe po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. muscle invasive bladder cancer, MIBC).

Nieresekcyjny lub przerzutowy rak urotelialny

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.

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny

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

Tabela 1. Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem*

Wskazanie	**Zalecana dawka enfortumabu wedotyny**	**Czas trwania leczenia**
Neoadjuwantowe i adjuwantowe leczenie raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (MIBC)	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥100 kg) w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną Neoadjuwantowe: 4 cykle lub do momentu wystąpienia progresji choroby uniemożliwiającej radykalną cystektomię z zamiarem wyleczenia lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Adjuwantowe: 5 cykli lub do nawrotu choroby, lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną Neoadjuwantowe: 3 cykle lub do momentu wystąpienia progresji choroby uniemożliwiającej radykalną cystektomię z zamiarem wyleczenia, lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Adjuwantowe: 6 cykli lub do nawrotu choroby, lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Nieresekcyjny lub przerzutowy rak urotelialny	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥100 kg) w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.	Do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

*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 2. Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w monoterapii

Wskazanie	**Zalecana dawka enfortumabu wedotyny**	**Czas trwania leczenia**
Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy	Enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥100 kg) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.	Do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Tabela 3. Zalecane zmniejszenie dawki enfortumabu wedotyny w przypadku działań niepożądanych

Schemat redukcji dawki	**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 4. Wstrzymanie podawania, zmniejszenie dawki i zakończenie leczenia enfortumabem wedotyny

Działanie niepożądane	**Nasilenie***	**Modyfikacja dawki***
Reakcje skórne	Podejrzewany zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS) lub martwica toksyczno-rozpływna 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.	• Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1. • Rozważyć objęcie pacjenta opieką specjalistyczną

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Modyfikacja dawki*
		• Wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 3)
Hiperglikemia	Glikemia >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	• Wstrzymać podawanie, dopóki zwiększone stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości ≤13,9 mmol/l (≤250 mg/dl) • Wznowić leczenie w tej samej dawce
Nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)	Stopień 2.	• Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1., następnie wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 3)
	Stopień ≥3.	Zakończyć leczenie
Neuropatia obwodowa	Stopień 2.	• Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1. • W przypadku pierwszego wystąpienia wznowić leczenie w tej samej dawce • W przypadku nawrotu wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1., a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień (patrz Tabela 3)
	Stopień ≥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-CTCAE), 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 × górnej granicy normy (GGN) i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) lub bilirubina całkowita ≤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 wskazaniach: leczenie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami oraz leczenie MIBC.

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 zakończyć leczenie produktem leczniczym 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/m^2). Pacjentów ze stężeniem hemoglobiny A1C (HbA1c) ≥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 wstrzymać podawanie produktu leczniczego Padcev do czasu aż stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości ≤13,9 mmol/l (≤250 mg/dl) i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne

Donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń, takich jak posocznica lub zapalenie płuc (w tym przypadków śmiertelnych) i zakażeń oportunistycznych, takich jak zakażenia grzybicze u pacjentów leczonych produktem leczniczym Padcev. Podczas leczenia należy ściśle monitorować pacjentów w kierunku pojawienia się ewentualnych ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych.

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 3). Należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Padcev 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 zaburzeń 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.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Ten produkt leczniczy zawiera odpowiednio 0,40 mg i 0,60 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 20 mg i 30 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

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 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) w niewielkim stopniu zwiększa wartość C_{max} i AUC niesprzężonej MMAE, bez zmiany ekspozycji na koniugat przeciwciało-lek (ang. Antibody Drug Conjugate, 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 niesprzężona 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 niesprzężoną 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 produkt leczniczy Padcev podawany kobiecie w ciąży może uszkodzić płód. Badania rozwoju zarodka lub płodu przeprowadzone u samic szczurów wykazały, że dożylne 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

U 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 1 134 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 w trzech badaniach fazy III (EV-302, EV-303 i EV-304) (patrz Tabela 5). Mediana czasu ekspozycji pacjentów na skojarzenie enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: od 0,03 do 45,9 miesiąca). Mediana czasu ekspozycji na enfortumab wedotyny w monoterapii wyniosła 6,9 miesiąca (zakres: od 0,03 do 45,9 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem były świąd (44,2%), biegunka (37,1%), łysienie (35,4%), zmęczenie (35%), neuropatia obwodowa czuciowa (34%), zmniejszony apetyt (31,5%), niedokrwistość (29,1%), zmniejszona masa ciała (29,1%), nudności (28,5%), wysypka plamisto-grudkowa (27,7%), zaburzenia smaku (25,1%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20,2%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (20%), suchość skóry (16%), hiperglikemia (15,5%), wysypka (14%), wymioty (13,2%), niedoczynność tarczycy (12,1%), neutropenia (12%) i zespół suchego oka (11,6%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥2%) były posocznica (3%), biegunka (2,6%), zapalenie płuc (2,6%) oraz nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,2%). Trzydzieści osiem procent pacjentów zakończyło leczenie enfortumabem wedotyny z powodu działań niepożądanych; najczęstszym działaniem niepożądanym (≥2%) prowadzącym do zakończenia leczenia była neuropatia obwodowa czuciowa (9,1%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 59% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥2%) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (9,3%), wysypka plamisto-grudkowa (5,3%), biegunka (4,7%), neutropenia (3,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3,4%), hiperglikemia (3%), zmęczenie (2,7%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,1%) i świąd (2,1%).

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 31% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥2%) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (6%), wysypka plamisto-grudkowa (4,7%) i zmęczenie (2,1%).

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 5). 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%), zmniejszona masa 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 (≥2%) były biegunka (2,1%) i hiperglikemia (2,1%). Dwadzieścia jeden procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych; najczęstszym działaniem niepożądanym (≥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 (≥2%) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (14,8%), zmęczenie (7,4%), wysypka plamisto-grudkowa (4%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (3,4%), zwiększona aktywność 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 (≥2%) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (10,3%), zmęczenie (5,3%), wysypka plamisto-grudkowa (4,2%) i zmniejszony apetyt (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 (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); 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 5. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny

Częstość występowania	**Monoterapia**	**W skojarzeniu z pembrolizumabem**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie dróg moczowych
Często	Posocznica, zapalenie płuc	Posocznica, zapalenie płuc
Nieznana[1]	Zakażenia grzybicze	Zakażenia grzybicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość	Niedokrwistość
Często	Trombocytopenia, leukopenia	Trombocytopenia, leukopenia
Nieznana[1]	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofili	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofili
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, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni, neurotoksyczność
Niezbyt często	Polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia, neurotoksyczność, dysfunkcja ruchowa, dyzestezja, atrofia mięśni, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, utrata czucia, uczucie pieczenia skóry, uczucie pieczenia	Dyzestezja, polineuropatia, 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		
Często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD[2]	Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD[2]
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności	Biegunka, wymioty, nudności

Częstość występowania	Monoterapia	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry	Łysienie, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry
Często	Wykwit polekowy, złuszczanie skóry, zapalenie spojówek, dermatoza pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzykowa	Złuszczanie skóry, zapalenie spojówek, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, dermatoza pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzykowa, zapalenie skóry
Niezbyt często	Uogólnione złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczająca, pemfigoid, wysypka plamisto-pęcherzykowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy, pęcherz z krwią	Wykwit polekowy, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczająca, pemfigoid, alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy
Nieznana[1]	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji, zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwity zgięciowe	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji, zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwity zgięciowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Niezbyt 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		Zwiększona aktywność lipazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Łącznie 159 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny po podawaniu enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu MIBC; 3 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. Anti Drug Antibody, ADA) w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (n = 156), łącznie 2 (1,3%) było później dodatnich.

Łącznie 490 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny po podawaniu enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego; 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.

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 ADA w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (n = 681), łącznie 24 (3,5%) 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 skojarzeniu z pembrolizumabem reakcje skórne wystąpiły u 67% (763) z 1 134 pacjentów, a większość tych reakcji skórnych obejmowała wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę i wysypkę plamistą. Ciężkie reakcje skórne (stopnia 3. lub 4.) wystąpiły u 15% (175) pacjentów (stopień 3.: 14%, stopień 4.: 1%). U jednego pacjenta wystąpił śmiertelny przypadek martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wyniosła 1,1 miesiąca (zakres: 0,1 do 24,0 miesiąca). Spośród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne i dla których dostępne były dane dotyczące ustąpienia (n=761), u 81% objawy ustąpiły całkowicie, u 13% uzyskano częściową poprawę, a u 6% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 19% pacjentów, u których podczas ostatniej oceny stwierdzono resztkowe reakcje skórne, u 30% były to zdarzenia stopnia ≥2.

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 rumieniowatą, 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.

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 8,8% (100) z 1 134 pacjentów. Ciężkie (stopnia 3. lub 4.) nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 30 pacjentów (stopnia 3.: 2,0%, stopnia 4.: 0,6%). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD doprowadziło do zakończenia leczenia enfortumabem wedotyny u 1,9% pacjentów. U trzech pacjentów nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD zakończyło się zgonem. Mediana czasu do wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD dowolnego stopnia wyniosła 3,8 miesiąca (zakres: 0,3–26,2 miesiąca).

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w monoterapii nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 3,3% (26) 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 zakończenia 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 8 (30,8%) objawy ustąpiły.

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: po jednym przypadku hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Częstość występowania hiperglikemii stopnia 3.–4. systematycznie rosła u pacjentów z wyższym wskaźnikiem masy ciała i u pacjentów z większym stężeniem HbA1c w punkcie wyjściowym. Mediana czasu do wystąpienia hiperglikemii wynosiła 0,5 miesiąca (zakres od 0 do 20,3 miesiąca). 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 5 miesięcy (zakres od 0,1 do 20,2 miesiąca). 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% zakończyło 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 359 pacjentów <65. roku życia i 775 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 61,3% i 47,9%) oraz zdarzeń ≥ stopnia 3. (odpowiednio 79,2% i 68,2%).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 ADC ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się on 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-nektyna-4 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 receptora programowanej śmierci 1 (PD-1) powoduje zwiększoną aktywność przeciwnowotworową, spójną z komplementarnymi mechanizmami działania: indukowaną przez MMAE cytotoksycznością komórkową i indukcją immunogennej śmierci komórki oraz zwiększeniem 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

Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC) kwalifikujących się do otrzymywania cisplatyny

EV-304 (KEYNOTE-B15)

Skuteczność produktu leczniczego Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem stosowanego jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowanego jako leczenie adjuwantowe po radykalnej cystektomii (ang. radical cystectomy, RC), oceniano w badaniu EV-304 (KEYNOTE-B15), randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy III, prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów, którzy otrzymali enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego w porównaniu z neoadjuwantowym leczeniem gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną. Kluczowymi kryteriami kwalifikacji były nieleczony wcześniej MIBC w stadium cT2–T4aN0M0 lub cT1–T4aN1M0 u pacjentów, którzy kwalifikowali się do chemioterapii opartej na cisplatynie oraz do RC i wycięcia węzłów chłonnych miednicy (ang. pelvic lymph node dissection, PLND), niezależnie od statusu ligandu programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1, PD-L1). Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia lub stanem chorobowym wymagającym immunosupresji, nie kwalifikowali się do udziału w badaniu.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do jednej z następujących grup leczenia:

- Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (n=405): leczenie neoadjuwantowe enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w postaci wlewu dożylnego trwającego 30 minut w dniach 1. i 8. i leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanej przez 30 minut w dniu 1. każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu przez 4 cykle. Po RC i PLND leczenie adjuwantowe enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. podawanej przez 30 minut w dniu 1. i 8. każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu przez 5 cykli oraz leczenie adjuwantowe pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanej przez 30 minut w dniu 1. każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu przez 13 cykli.
- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną (n=403): leczenie neoadjuwantowe gemcytabiną w dawce 1 000 mg/m^2 podawanej w dniach 1. i 8. oraz leczenie cisplatyną w dawce 70 mg/m^2 podawanej w dniu 1. każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu przez 4 cykle. Obserwacja po wykonaniu RC i PLND.

Leczenie kontynuowano do momentu zakończenia leczenia, progresji choroby uniemożliwiającej RC i PLND, niepoddania się lub odmowy poddania się RC i PLND, nawrotu choroby w fazie leczenia adjuwantowego lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Ocenę stanu nowotworu przeprowadzano w punkcie wyjściowym, w ciągu 5 tygodni poprzedzających RC i PLND oraz 6 tygodni po zabiegu chirurgicznym. Po RC i PLND ocenę stanu nowotworu przeprowadzano co 12 tygodni do upływu 2 lat, a następnie co 24 tygodnie. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania nowotworu (T2N0 w porównaniu z T3/T4aN0 w porównaniu z T1-T4aN1), oceny PD-L1 w skali CPS (ang. Combined Positive Score) (CPS ≥10 w porównaniu z CPS <10) oraz regionu geograficznego (Stany Zjednoczone w porównaniu z Unią Europejską, w porównaniu z resztą świata).

Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres od 35 do 85 lat), 81% stanowili mężczyźni i 80% stanowili pacjenci rasy białej. Status sprawności pacjentów w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w punkcie wyjściowym wynosił 0 (78%) lub 1 (22%). Pięćdziesiąt siedem procent stanowili pacjenci z CPS ≥10, a 43% z CPS <10. Dziewiętnaście procent stanowili pacjenci z guzem T2N0, 73% z T3/T4aN0 i 8% z T1-T4aN1. Dziewięćdziesiąt procent pacjentów miało typ histologiczny w postaci raka urotelialnego, 5% miało raka urotelialnego z różnicowaniem płaskonabłonkowym, 3% raka urotelialnego z różnicowaniem gruczołowym, a 3% miało raka urotelialnego z innym wariantem histologicznym.

W całej populacji 351 (87%) pacjentów w grupie enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem i 361 (90%) pacjentów w grupie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną zostało poddanych RC i PLND.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) w ocenie według BICR (ang. blinded independent central review). Drugorzędowymi punktami końcowymi były całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) oraz odsetek potwierdzonych histopatologicznie odpowiedzi całkowitych (ang. pathological complete response, pCR) w ocenie według BIPR (ang. blinded independent pathology review).

Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę w zakresie EFS, OS i pCR u pacjentów otrzymujących enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną w ramach leczenia neoadjuwantowego. Mediana czasu obserwacji w tym badaniu wynosiła 30,8 miesiąca (zakres: od 0,5 do 53,6 miesiąca).

Podsumowanie wyników skuteczności w badaniu EV-304 znajduje się w tabeli 6 oraz na rycinach 1 i 2.

Tabela 6. Wyniki skuteczności w badaniu EV-304

Punkt końcowy	**Padcev + pembrolizumab n=405**	**Gemcytabina + cisplatyna n=403**
Czas przeżycia wolny od zdarzeń[a]		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	87 (21,5)	146 (36,2)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	48,5 (43,3; NR)
Współczynnik ryzyka[c] (95% CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
1-stronna wartość p[d]	<0,0001	
Całkowity czas przeżycia		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	69 (17,0)	99 (24,6)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Współczynnik ryzyka[c] (95% CI)	0,65 (0,48; 0,89)	
1-stronna wartość p[d]	0,0029	
Potwierdzona histopatologicznie odpowiedź całkowita		
Liczba pacjentów z pCR	226	131
Odsetek pCR (%) (95% CI)	55,8 (50,8; 60,7)	32,5 (28,0; 37,3)
Szacowana różnica w leczeniu (%) (95% CI)[e]	23,4 (16,7; 29,8)	
1-stronna wartość p[e]	<0,0001	

NR = nie osiągnięto.

a. EFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia dowolnego spośród następujących zdarzeń: progresja choroby w badaniu radiograficznym uniemożliwiająca wykonanie zabiegu chirurgicznego z zamiarem wyleczenia w ocenie według BICR przed RC + PLND; niepoddanie się zabiegowi chirurgicznemu przez uczestników z chorobą resztkową naciekającą warstwę mięśniową i obecnością jakichkolwiek cech choroby w badaniu radiograficznym; znacząca choroba resztkowa pozostała w trakcie zabiegu chirurgicznego (chirurg nie jest w stanie ukończyć zabiegu chirurgicznego z zamiarem wyleczenia ze względu na nieresekcyjny charakter guza lub nowo wykryte przerzuty); miejscowy lub odległy nawrót po RC + PLND stwierdzony w TK lub RM przez BICR i/lub w biopsji – jeśli wykonanie biopsji nie jest możliwe ze względu na bezpieczeństwo uczestnika, TK/RM będą wystarczające; zgon z dowolnej przyczyny.

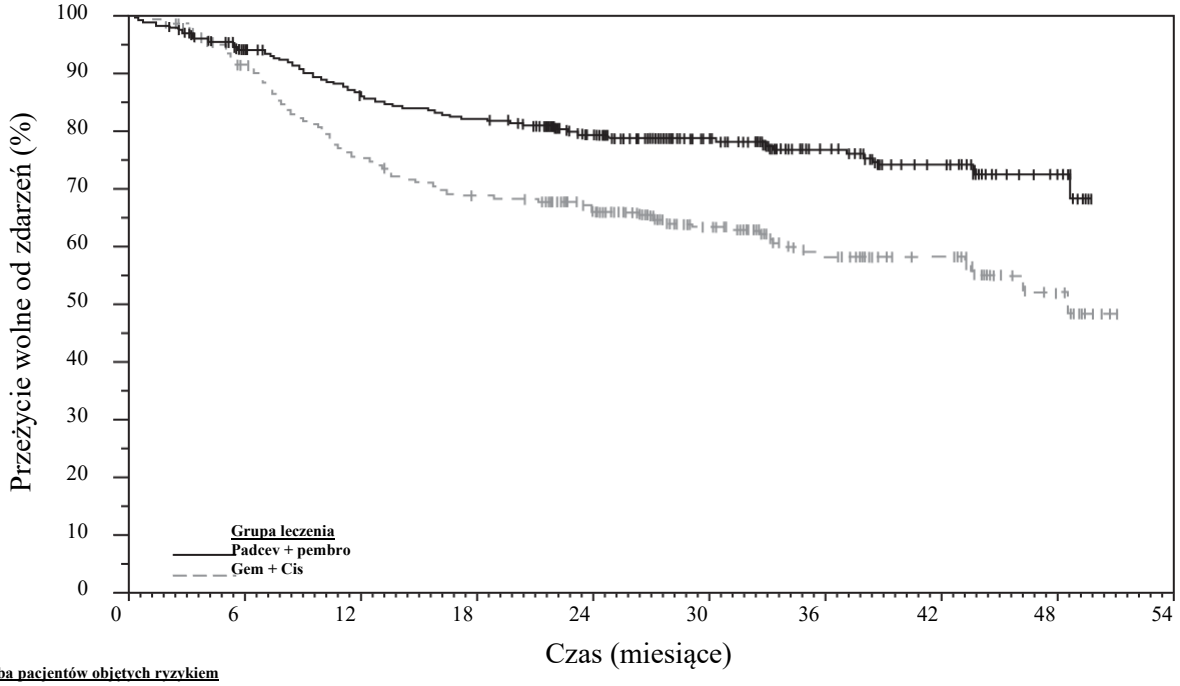
b. Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera.

c. Na podstawie modelu regresji Coxa ze stratyfikacją i metody Efrona obsługi powiązań z leczeniem jako zmienną towarzyszącą.

d. Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

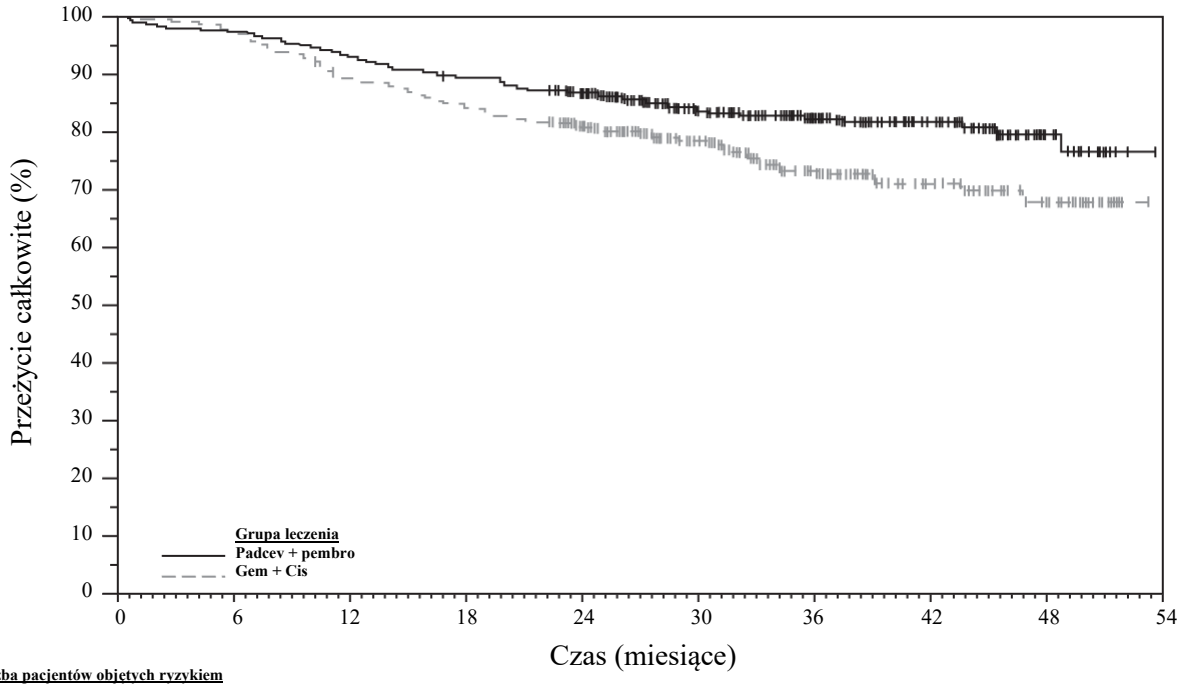
e. Na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od zdarzeń, EV-304



Liczba pacjentów objętych ryzykiem										
Padcev + pembro	405	351	317	303	257	154	100	63	23	0
Gem + Cis	403	350	286	259	216	131	70	45	16	0

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, EV-304



Liczba pacjentów objętych ryzykiem										
Padcev + pembro	405	396	377	361	325	215	142	90	34	0
Gem + Cis	403	392	358	338	295	201	119	67	29	0

Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC) niekwalifikujących się do otrzymywania cisplatyny

EV-303 (KEYNOTE-905)

Skuteczność produktu leczniczego Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem stosowanego jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowanego jako leczenie adjuwantowe po RC, oceniano w badaniu EV-303 (KEYNOTE-905), randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy III, prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów, którzy otrzymali enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego w porównaniu z RC i PLND. Kluczowymi kryteriami kwalifikacji były nieleczony wcześniej MIBC w stadium cT2–T4aN0M0 lub cT1–T4aN1M0 u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii opartej na cisplatynie lub jej odmówili, oraz kwalifikowali się do RC i PLND, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia lub stanem chorobowym wymagającym immunosupresji, nie kwalifikowali się do udziału w badaniu.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, grupy neoadjuwantowej i adjuwantowej monoterapii pembrolizumabem lub grupy, w której stosowano wyłącznie RC i PLND. Testowane hipotezy zaktualizowano w taki sposób, by nadrzędne było porównanie grupy enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem z grupą, w której stosowano wyłącznie RC i PLND pod kątem czasu przeżycia wolnego od zdarzeń. Z tego względu randomizacja do grupy monoterapii pembrolizumabem została przedwcześnie wstrzymana. Ocena skuteczności była oparta na porównaniu pomiędzy następującymi grupami leczenia:

- Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (n=170): leczenie neoadjuwantowe enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w postaci wlewu dożylnego trwającego 30 minut w dniach 1. i 8. i leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanej przez 30 minut w dniu 1. każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu przez 3 cykle. Po RC i PLND leczenie adjuwantowe enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. podawanej przez 30 minut w dniu 1. i 8. każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu przez 6 cykli oraz leczenie adjuwantowe pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanej przez 30 minut w dniu 1. każdego trzytygodniowego (21-dniowego) cyklu przez 14 cykli.
- Wyłącznie RC i PLND (n=174).

Leczenie kontynuowano do momentu zakończenia leczenia, progresji choroby uniemożliwiającej RC i PLND, niepoddania się lub odmowy poddania się RC i PLND, nawrotu choroby w fazie leczenia adjuwantowego lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Ocenę stanu nowotworu przeprowadzano w punkcie wyjściowym, w ciągu 5 tygodni poprzedzających RC i PLND oraz 6 tygodni po zabiegu chirurgicznym. Po RC i PLND ocenę stanu nowotworu przeprowadzano co 12 tygodni do upływu 2 lat, a następnie co 24 tygodnie. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania nowotworu (T2N0 w porównaniu z T3/T4aN0 w porównaniu z T1-T4aN1), zakwalifikowania do leczenia cisplatyną (niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną w porównaniu z kwalifikującymi się do leczenia cisplatyną, którzy odmówili tej formy leczenia) oraz regionu geograficznego (Stany Zjednoczone w porównaniu z Unią Europejską, w porównaniu z resztą świata).

Mediana wieku wynosiła 73 lata (zakres od 46 do 87 lat), 78% stanowili mężczyźni i 78% stanowili pacjenci rasy białej. Status sprawności pacjentów w skali ECOG w punkcie wyjściowym wynosił 0–1 (86%) lub 2 (14%). Czterdzieści siedem procent stanowili pacjenci z CPS ≥10, a 52% z CPS <10. Osiemnaście procent stanowili pacjenci z guzem T2N0, 77% z T3/T4aN0 i 5% z T1-T4aN1. Czterdzieści jeden procent pacjentów miało wyjściowy klirens kreatyniny ≥60 ml/min, 59% <60 ml/min, ale ≥30 ml/min, a 0,3% <30 ml/min. Dziewięćdziesiąt jeden procent pacjentów miało typ histologiczny w postaci raka urotelialnego, 4% miało raka urotelialnego z różnicowaniem płaskonabłonkowym, 3% raka urotelialnego z różnicowaniem gruczołowym, a 2% miało raka urotelialnego z innym wariantem histologicznym.

W całej populacji 149 (88%) pacjentów w grupie enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem i 156 (90%) pacjentów w grupie wyłącznie RC i PLND zostało poddanych RC i PLND. Spośród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, u 100 pacjentów rozpoczęto leczenie adjuwantowe, a 43 pacjentów ukończyło wszystkie zaplanowane cykle.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był EFS w ocenie według BICR. Drugorzędowymi punktami końcowymi były OS oraz odsetek pCR w ocenie według BIPR

Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę w zakresie EFS, OS i pCR u pacjentów otrzymujących enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego w porównaniu z pacjentami wyłącznie poddanymi RC i PLND. Mediana czasu obserwacji w tym badaniu wynosiła 18,5 miesiąca (zakres: od 0,6 do 53,7 miesiąca).

Podsumowanie wyników skuteczności w badaniu EV-303 znajduje się w tabeli 7 oraz na rycinach 3 i 4.

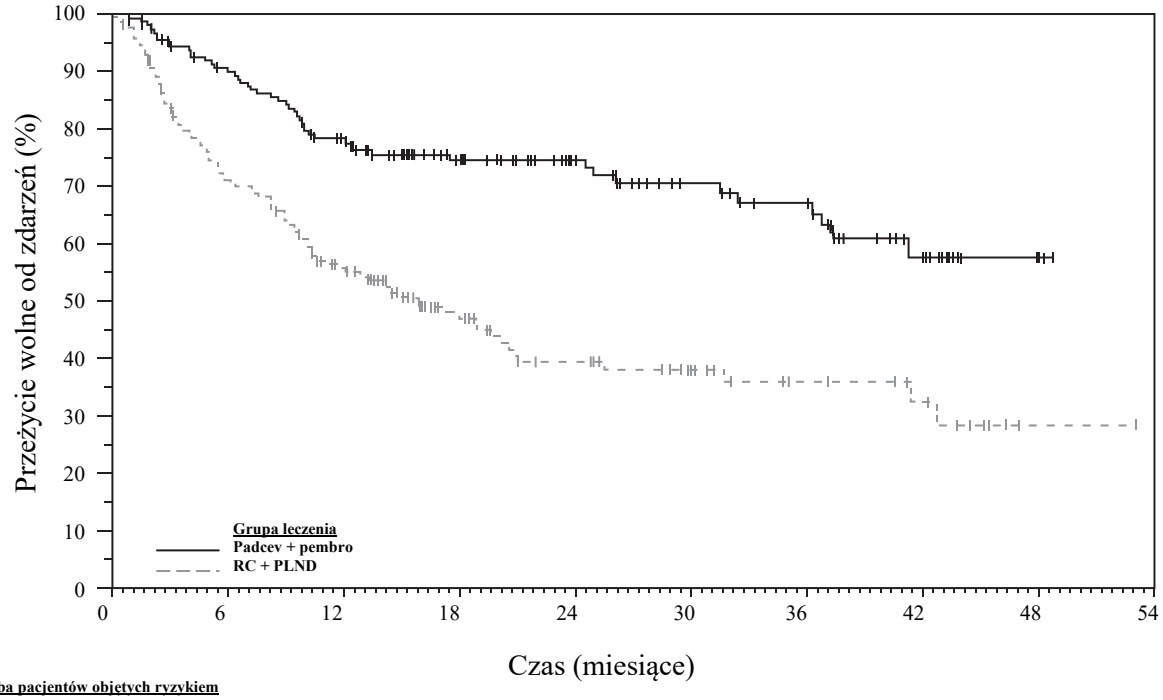
Tabela 7. Wyniki skuteczności w badaniu EV-303

Punkt końcowy	**Padcev + pembrolizumab n=170**	**Wyłącznie RC + PLND n=174**
Czas przeżycia wolny od zdarzeń[a]		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	48 (28,2)	95 (54,6)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Współczynnik ryzyka[c] (95% CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
1-stronna wartość p[d]	<0,0001	
Całkowity czas przeżycia		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	38 (22,4)	68 (39,1)
Mediana w miesiącach (95% CI)[b]	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Współczynnik ryzyka[c] (95% CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
1-stronna wartość p[d]	0,0002	
Potwierdzona histopatologicznie odpowiedź całkowita		
Liczba pacjentów z pCR	97	15
odsetek pCR (%) (95% CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Szacowana różnica w leczeniu (%) (95% CI)[e]	48,3 (39,5; 56,5)	
1-stronna wartość p[e]	<0,000001	

NR = nie osiągnięto.

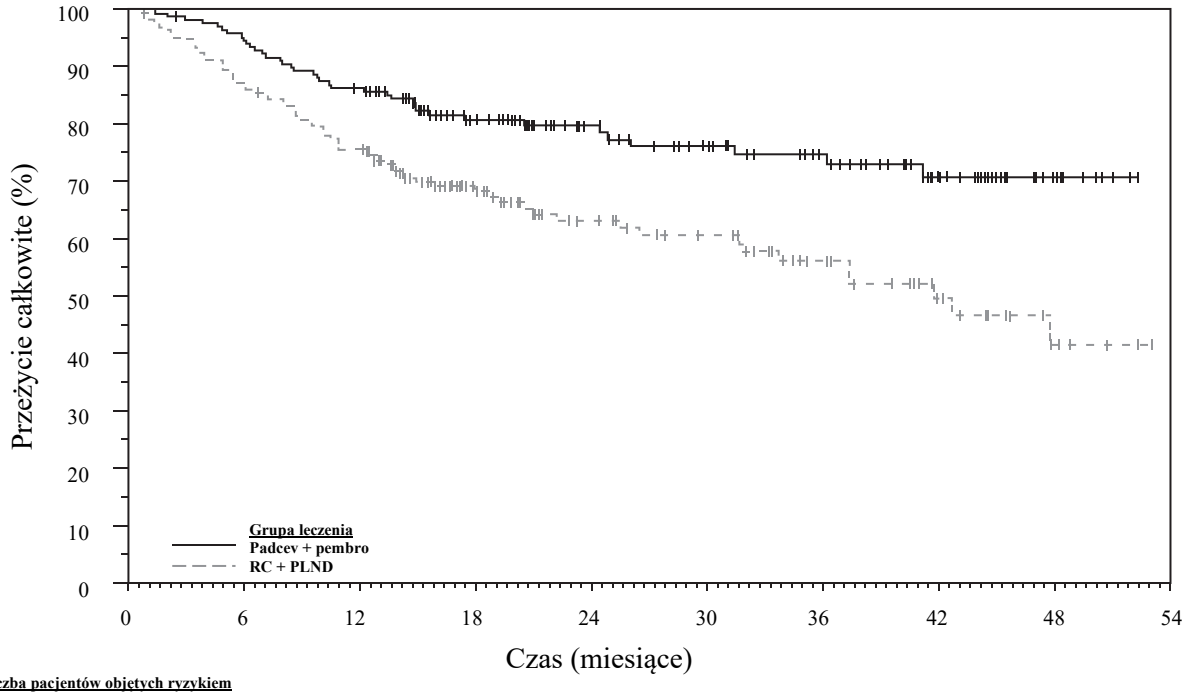
a. EFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia dowolnego spośród następujących zdarzeń: progresja choroby w badaniu radiograficznym uniemożliwiająca wykonanie zabiegu chirurgicznego z zamiarem wyleczenia w ocenie według BICR przed RC + PLND; niepoddanie się zabiegowi chirurgicznemu przez uczestników z chorobą resztkową naciekającą warstwę mięśniową i obecnością jakichkolwiek cech choroby w badaniu radiograficznym; znacząca choroba resztkowa pozostała w trakcie zabiegu chirurgicznego (chirurg nie jest w stanie ukończyć zabiegu chirurgicznego z zamiarem wyleczenia ze względu na nieresekcyjny charakter guza lub nowo wykryte przerzuty); miejscowy lub odległy nawrót po RC + PLND stwierdzony w TK lub RM przez BICR lub w biopsji – jeśli wykonanie biopsji nie jest możliwe ze względu na bezpieczeństwo uczestnika, TK/RM będą wystarczające; zgon z dowolnej przyczyny.
b. Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera.
c. Na podstawie modelu regresji Coxa ze stratyfikacją i metody Efrona obsługi powiązań z leczeniem jako zmienną towarzyszącą.
d. Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.
e. Na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena.

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od zdarzeń, EV-303



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

Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, EV-303



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

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 ≥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/m^2 podawaną w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu z cisplatyną w dawce 70 mg/m^2 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 HbA1c ≥8% lub HbA1c ≥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 lat); 77% stanowili mężczyźni, w większości rasy białej (67%) lub azjatyckiej (22%). Status sprawności pacjentów według skali ECOG w punkcie wyjściowym 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 miesiąca).

Pierwszorzędowymi parametrami oceny wyników skuteczności były całkowity czas przeżycia OS i 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. objective 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 8 oraz na rycinach 5 i 6.

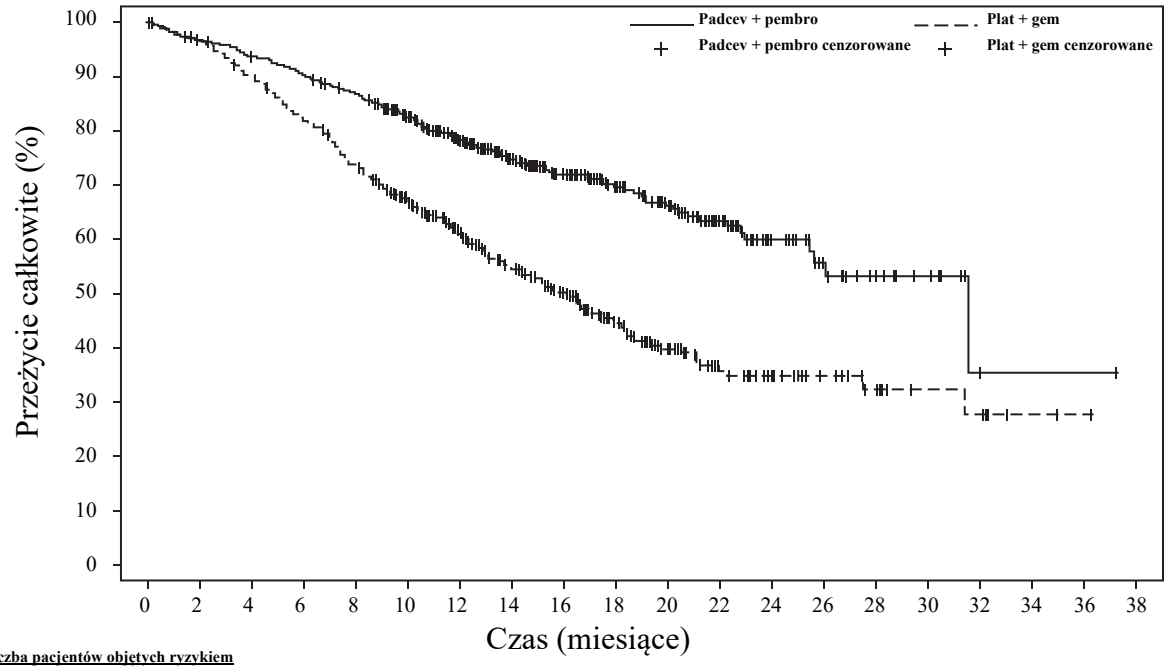
Tabela 8. Wyniki skuteczności w badaniu EV-302

Punkt końcowy	**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.

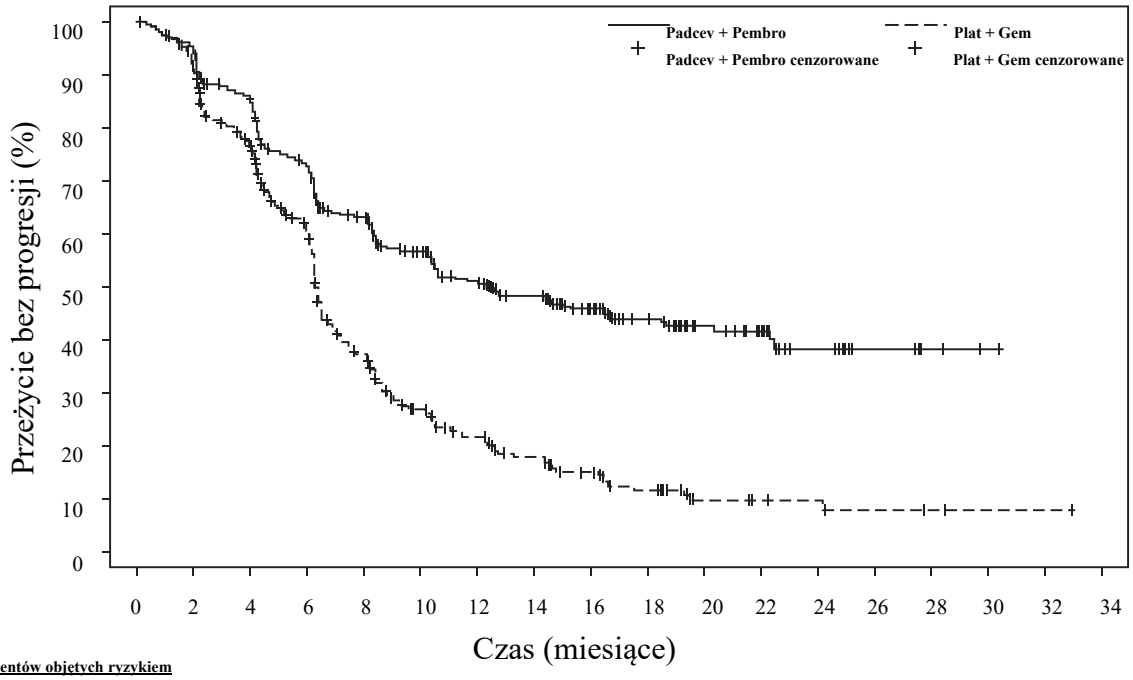
a. Na podstawie metody komplementarnej transformacji log-log (Collett, 1994).
b. Na podstawie modelu proporcjonalnych stratyfikowanych zagrożeń Coxa. Współczynnik ryzyka < 1 wypada korzystniej w grupie enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.
c. Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.
d. Ocenione według BICR przy użyciu RECIST v1.1.
e. Na podstawie metody Cloppera-Pearsona (Clopper 1934).
f. 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.
g. Na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1, zakwalifikowania do otrzymywania cisplatyny i przerzutów do wątroby.

Rycina 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, EV-302



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

Rycina 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji, EV-302



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

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 PD-1 lub PD-L1. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był OS, a drugorzędowymi punktami końcowymi były PFS i 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/m^2 (38%), paklitaksel 175 mg/m^2 (36%) lub winflunina 320 mg/m^2 (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 ≥8% lub HbA1c ≥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%). Status sprawności pacjentów według skali ECOG w punkcie wyjściowym 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 9 podsumowano wyniki skuteczności w badaniu EV-301, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca (95% CI: 10,6 do 11,6).

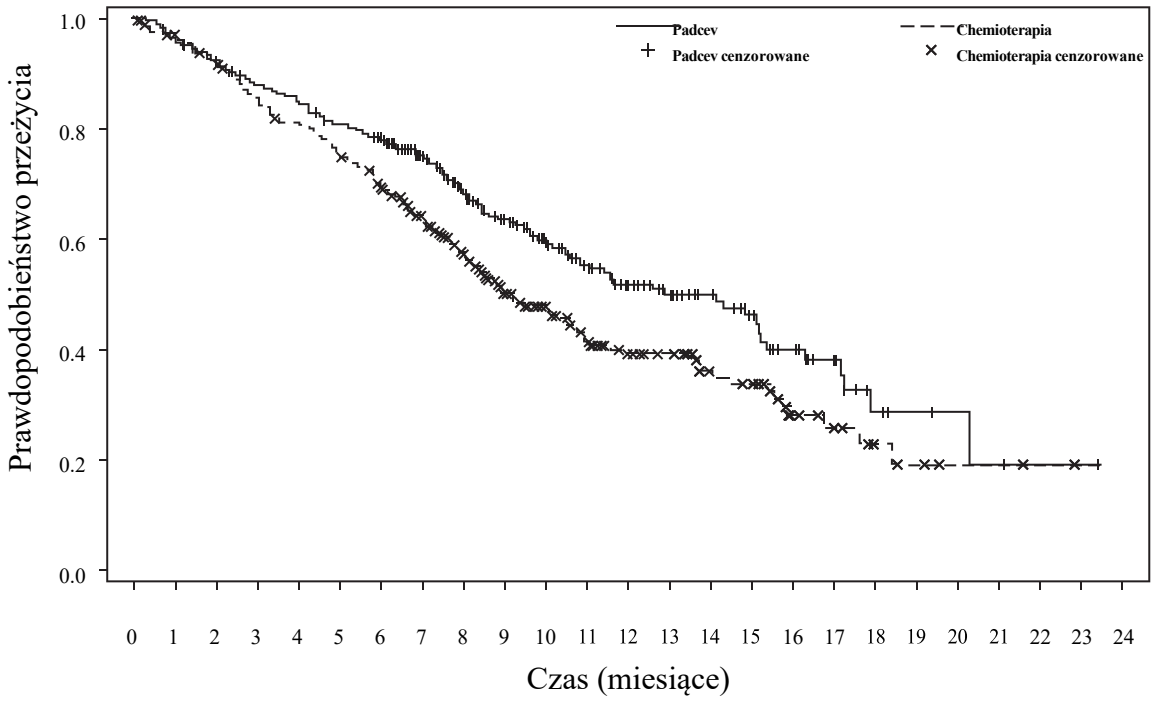
Tabela 9. Wyniki skuteczności w badaniu EV-301

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[a]	
Czas przeżycia bez progresji[b]		
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)

Punkt końcowy	**Padcev n = 301**	**Chemioterapia n = 307**
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1-stronna wartość p	<0,00001[c]	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (CR + PR)[b]		
ORR (%) (95% CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-stronna wartość p	<0,001[d]	
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)

a. Wcześniej określony próg skuteczności = 0,00679, 1-stronny (dostosowany według obserwowanych 301 zgonów).
b. Ocenione przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST wersja 1.1.
c. Wcześniej określony próg skuteczności = 0,02189, 1-stronny (dostosowany według obserwowanych 432 zdarzeń PFS1).
d. Wcześniej określony próg skuteczności = 0,025, 1-stronny (dostosowany według frakcji 100% danych).

Rycina 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia, EV-301



Liczba pacjentów objętych ryzykiem

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

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 niesprzężonej MMAE z białkami osocza ludzkiego wahał się od 68% do 82%. Niesprzężona 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 niesprzężona MMAE jest substratem glikoproteiny P (P-gp).

Metabolizm

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

Eliminacja

Średni klirens ADC i niesprzężonej 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 niesprzężonej MMAE jest ograniczona szybkością uwalniania z enfortumabu wedotyny. Spadek stężenia niesprzężonej MMAE w fazie eliminacji opisywała funkcja wielowykładnicza z okresem półtrwania równym 2,6 dnia.
Wydalanie

Niesprzężona MMAE wydala się głównie w kale i w mniejszym stopniu w moczu. Po podaniu pojedynczej dawki innego ADC, który zawierał niesprzężoną MMAE, około 24% całkowitej ilości podanej niesprzężonej MMAE stwierdzono w kale i w moczu w postaci niezmienionej niesprzężonej MMAE przez okres 1 tygodnia. Większość odzyskanej niesprzężonej MMAE wydalała się w kale (72%). Oczekuje się, że po podaniu enfortumabu wedotyny profil wydalania niesprzężonej 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 nieznana] ani płeć [73% (544/748) mężczyźni] nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę enfortumabu wedotyny.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę ADC i niesprzężonej 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 niesprzężoną 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 niesprzężonej 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 niesprzężonej 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) w niewielkim stopniu zwiększy wartość C_{max} i AUC niesprzężonej MMAE, bez zmiany ekspozycji na ADC.

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny z ryfampicyną (skojarzony induktor P-gp i silny induktor CYP3A) w umiarkowanym stopniu zmniejszy wartość C_{max} i AUC niesprzężonej MMAE, bez zmiany ekspozycji na ADC. Pełen wpływ ryfampicyny na C_{max} niesprzężonej 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 niesprzężona MMAE hamuje CYP3A4/5, ale nie wpływa na inne izoformy CYP450. Niesprzężona MMAE nie indukowała głównych enzymów CYP450 w ludzkich hepatocytach.

Badania w warunkach in vitro

Dane z badań w warunkach *in vitro* wskazują, że niesprzężona MMAE jest substratem, ale nie inhibitorem, białka transportującego pompy lekowej P-gp. W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że niesprzężona 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. Niesprzężona 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 Amesa) 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 odzwierciedlał 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 odchylenia w budowie 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 skręcone 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 trzonów kręgów piersiowych) 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 wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20 (E 432)

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 rozcieńczonego 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 bromobutylowej, 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 bromobutylowej, 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 jasnożółtego

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), kopolimeru etylenu i octanu winylu, 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 µm) składającymi się z polieterosulfonu, 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 jasnożółtego 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, metakrylanu 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: polieterosulfon, 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

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Szwajcaria

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

– **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

– **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed zastosowaniem produktu Padcev w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić z właściwymi władzami krajowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny powinien zagwarantować, że w każdym kraju członkowskim w którym produkt leczniczy Padcev znajduje się na rynku, wszyscy lekarze, którzy będą stosować produkt leczniczy Padcev otrzymają następujące materiały:

Informacja dla pacjenta:

- Ulotka dla pacjenta
- Karta dla pacjenta
    - Karta dla pacjenta:
        - Informacja dla pacjenta, że leczenie lekiem Padcev może spowodować wystąpienie reakcji skórnych, w tym ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i inne ciężkie wysypki.
        - Opis objawów reakcji skórnych i informacja o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia pomocy medycznej, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji skórnej.
        - Ostrzeżenie dla pracowników służby zdrowia leczących pacjenta w dowolnym czasie, w tym w stanach nagłych, że pacjent przyjmuje lek Padcev.
        - Dane lekarza, który przepisał lek Padcev.
        - Informacja o konieczności noszenia karty przez cały czas w celu pokazywania jej każdemu lekarzowi.

Podmiot odpowiedzialny powinien również dołączyć do każdego opakowania produktu leczniczego kartę dla pacjenta, której tekst znajduje się w aneksie III.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
enfortumab wedotyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 20 mg enfortumabu wedotyny.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg enfortumabu wedotyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera histydynę, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehalozę dwuwodną i polisorbat 20 (E 432).
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Nie potrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1615/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
enfortumab wedotyny
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania i.v. po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

10 mg/ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
enfortumab wedotyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 30 mg enfortumabu wedotyny.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg enfortumabu wedotyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera histydynę, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehalozę dwuwodną i polisorbat 20 (E 432).
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Nie potrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1615/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
enfortumab wedotyny
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania i.v. po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

10 mg/ml

6. INNE

ZAWARTOŚĆ KARTY DLA PACJENTA

KARTA DLA PACJENTA

PADCEV
(enfortumab wedotyny)

- Należy **zawsze** nosić przy sobie tę kartę, szczególnie podczas podróży lub wizyty u innego lekarza.
- Należy upewnić się, że karta została okazana każdemu lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce podczas leczenia lub podczas wizyt w szpitalu lub klinice.
- Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane, szczególnie te które są wymienione na tej karcie.

INFORMACJE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA DLA PACJENTÓW

Padcev może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym ciężkie reakcje skórne [zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) lub inne ciężkie wysypki, takie jak symetryczne wyprzenie i wykwity zgięciowe związane z lekiem].

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- wysypka lub swędzenie, które nasilają się lub powracają po leczeniu,
- pęcherze lub łuszczenie się skóry,
- bolesne wrzody lub rany w ustach lub nosie, gardle bądź okolicach narządów płciowych,
- gorączka lub objawy grypopodobne,
- lub obrzęk węzłów chłonnych.

Mogą to być objawy ciężkiej reakcji skórnej, która może wystąpić podczas przyjmowania tego leku, szczególnie w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Jeśli tak się stanie, lekarz będzie monitorował stan pacjenta i może przepisać leki w celu leczenia choroby skóry. Lekarz może wstrzymać lub przerwać leczenie, jeśli reakcja skórna się nasili. W razie jakichkolwiek dodatkowych pytań dotyczących leczenia należy skontaktować się z lekarzem.

WAŻNE INFORMACJE DLA PLACÓWEK OPIEKI ZDROWOTNEJ

- Ten pacjent jest leczony lekiem Padcev (enfortumab wedotyny), który może powodować ciężkie reakcje skórne, w tym SJS i TEN (głównie podczas pierwszego cyklu leczenia).
- Objawy obejmują wysypkę lub swędzenie, które nasilają się lub powracają po leczeniu, pęcherze lub łuszczenie się skóry, bolesne wrzody lub rany w ustach lub nosie, gardle bądź w okolicy narządów płciowych, gorączkę lub objawy grypopodobne, lub obrzęk węzłów chłonnych.
- Gorączka lub objawy grypopodobne mogą być pierwszymi objawami reakcji skórnej. Pacjentów należy monitorować począwszy od pierwszego cyklu i przez cały czas leczenia w kierunku reakcji skórnych. W przypadku łagodnych do umiarkowanych reakcji skórnych można rozważyć miejscowe stosowanie kortykosteroidów/leków przeciwhistaminowych.
- W przypadku podejrzenia SJS lub TEN, lub wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjenta opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą poprawić rokowanie.
- Jeśli wystąpią reakcje skórne SJS lub TEN, stopnia 4. lub nawracające stopnia 3., należy trwale przerwać leczenie.
- Wstrzymać leczenie w przypadku reakcji skórnych stopnia 2. z gorączką, pogarszających się reakcji stopnia 2. lub stopnia 3 do uzyskania stopnia ≤1. i wznowić leczenie w tej samej dawce

lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień; rozważyć objęcie pacjenta opieką specjalistyczną.

Należy skontaktować się z hematologiem/onkologiem prowadzącym pacjenta w celu uzyskania większej ilości informacji i zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą enfortumabu wedotyny dostępną na stronie https://www.ema.europa.eu/.

Moje imię i nazwisko: _____
Mój numer kontaktowy: _____
Osoba kontaktowa w razie nagłych wypadków: _____
Numer kontaktowy w razie nagłych wypadków: _____
Nazwisko hematologa/onkologa/pielęgniarki onkologicznej: _____
Numer kontaktowy: _____
Numer kontaktowy poza godzinami pracy: _____
Nazwa szpitala: _____
Numer kontaktowy szpitala: _____
Data rozpoczęcia stosowania Padcev:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Padcev i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Padcev
3. Jak stosować lek Padcev
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Padcev
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Padcev i w jakim celu się go stosuje

Lek Padcev zawiera substancję czynną enfortumab wedotyny, która składa się z przeciwciała monoklonalnego połączonego z substancją przeznaczoną do zabijania komórek raka. Przeciwciało monoklonalne rozpoznaje pewne komórki raka i dostarcza substancję do komórek raka.

Lek stosuje się samodzielnie lub w połączeniu z pembrolizumabem u dorosłych w leczeniu raka zwanego rakiem pęcherza moczowego (rak urotelialny).

Lek Padcev stosuje się u osób, których rak rozprzestrzenił się do warstwy mięśniowej pęcherza moczowego i ewentualnie pobliskich węzłów chłonnych, ale nie do innych części ciała. Stosuje się go przed chirurgicznym usunięciem pęcherza moczowego (leczenie neoadjuwantowe), a następnie kontynuuje po zabiegu chirurgicznym (leczenie adjuwantowe), aby pomóc zapobiec nawrotowi raka.

Lek Padcev podaje się pacjentom, gdy ich rak się rozprzestrzenił lub nie można go usunąć chirurgicznie.

Lek Padcev stosowany samodzielnie podaje się pacjentom, którzy otrzymali wcześniej lek immunoterapeutyczny i chemioterapeutyk zawierający platynę.

Ten lek może być podawany w połączeniu z pembrolizumabem. Ważne jest, aby pacjent przeczytał także ulotkę dołączoną do opakowania tego drugiego leku. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Padcev

Kiedy nie przyjmować leku Padcev

– jeśli pacjent ma uczulenie na enfortumab wedotyny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent:

– ma którykolwiek z wymienionych poniżej objawów reakcji skórnej:
  - wysypka lub świąd, które stale się nasilają lub powracają po leczeniu;
  - powstawanie pęcherzy na skórze lub złuszczanie się skóry;
  - bolesne wrzody lub rany w ustach lub nosie, gardle bądź w okolicach narządów płciowych;
  - gorączka lub objawy grypopodobne;
  - powiększone węzły chłonne.
  - Mogą to być objawy ciężkiej reakcji skórnej, która może wystąpić podczas otrzymywania tego leku, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Reakcje skórne mogą wystąpić u większej liczby pacjentów, gdy lek jest podawany z pembrolizumabem. W przypadku wystąpienia tych objawów lekarz będzie monitorował pacjenta i może podać lek w celu leczenia choroby skóry. Lekarz może wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów. Jeżeli reakcja skórna nasili się, lekarz może zakończyć leczenie. Powyższe informacje zawiera również karta dla pacjenta, która znajduje się w opakowaniu leku. Bardzo ważne jest, aby pacjent zawsze nosił tę kartę przy sobie i pokazywał ją podczas wizyty u innego lekarza.

– ma jakiekolwiek objawy wysokiego stężenia cukru we krwi, w tym: częste oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, niewyraźne widzenie, splątanie, senność, utrata apetytu, owocowy zapach z ust, nudności, wymioty lub ból brzucha. Wysokie stężenie cukru we krwi może wystąpić w trakcie leczenia.

– ma problemy z płucami (nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc) lub wystąpią nowe albo nasilą się istniejące objawy, w tym problemy z oddychaniem, duszność lub kaszel. Takie problemy z płucami mogą występować częściej, gdy lek jest podawany z pembrolizumabem. Jeżeli wystąpią takie objawy, lekarz może wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów lub zmniejszyć dawkę. Jeżeli objawy nasilą się, lekarz może zakończyć leczenie.

– ma lub uważa, że ma zakażenie. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą zagrażać życiu.

– ma jakiekolwiek objawy zaburzeń neurologicznych (neuropatii), takie jak drętwienie, mrowienie lub uczucie mrowienia w dłoniach lub stopach bądź osłabienie mięśni. Jeżeli tak się stanie, lekarz może wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów lub zmniejszyć dawkę. Jeżeli objawy nasilą się, lekarz może zakończyć leczenie.

– w trakcie leczenia ma problemy z oczami, takie jak zespół suchego oka. Podczas stosowania leku Padcev mogą wystąpić problemy związane z zespołem suchego oka.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Padcev a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi o lekach przyjmowanych z powodu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol), ponieważ mogą one zwiększać ilość leku Padcev we krwi. Jeżeli pacjent zwykle przyjmuje te leki, lekarz może je zmienić i przepisać inny lek do stosowania w czasie leczenia.

Ciąża i karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie stosować tego leku w czasie ciąży. Lek Padcev może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Jeżeli pacjentka zaczyna przyjmować ten lek i może zajść w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku Padcev.

Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka ludzkiego i czy może zaszkodzić dziecku. Nie należy karmić piersią w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku Padcev.

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym oddali próbki nasienia do zamrożenia i przechowania przed rozpoczęciem leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni nie spłodzili dziecka w czasie trwania leczenia tym produktem i przez co najmniej 4 miesiące od podania ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku złego samopoczucia w czasie leczenia.

Lek Padcev zawiera polisorbat 20

Ten lek zawiera odpowiednio 0,40 mg i 0,60 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 20 mg i 30 mg leku Padcev. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Padcev

Lek Padcev podaje się w szpitalu lub przychodni, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu tego typu leczenia.

Jaką ilość leku Padcev pacjent otrzyma

Zalecana dawka tego leku, gdy jest podawany jako jedyny, wynosi 1,25 mg/kg mc. i podaje się ją w 1., 8. i 15. dniu co 28 dni. W przypadku podawania z pembrolizumabem zalecana dawka leku wynosi 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8., co 21 dni. Lekarz zdecyduje, jak długie leczenie jest potrzebne.

Jak zostanie podany lek Padcev

Lek Padcev zostanie podany we wlewie dożylnym do żyły pacjenta przez 30 minut. Przed podaniem lek Padcev będzie dodany do worka infuzyjnego zawierającego glukozę, chlorek sodu lub roztwór Ringera z mleczanem.

Pominięcie dawki leku Padcev

Bardzo ważne jest, aby przestrzegać terminów wszystkich wizyt, podczas których podawany jest lek Padcev. W przypadku niestawienia się na wizytę należy zapytać lekarza, kiedy zaplanować termin podania kolejnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Padcev

Nie należy przerywać stosowania leku Padcev bez omówienia tej kwestii z lekarzem. Przerwanie stosowania może zatrzymać działanie leku.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre możliwe działania niepożądane mogą być ciężkie:

- **Reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka i inne ciężkie wysypki, takie jak związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwity zgięciowe).** Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów ciężkiej reakcji skórnej: wysypki lub świądu, który nasila się lub powraca po leczeniu, powstawania pęcherzy na skórze lub złuszczania się skóry, bolesnych wrzodów lub ran w ustach lub nosie, gardle bądź okolicach narządów płciowych, gorączki lub objawów grypopodobnych lub powiększonych węzłów chłonnych (częstość nieznana).

- **Wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia).** Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wysokiego stężenia cukru we krwi, w tym: częstego oddawania moczu, zwiększonego pragnienia, niewyraźnego widzenia, splątania, senności, utraty apetytu, owocowego zapachu z ust, nudności, wymiotów lub bólu brzucha (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób).

- **Poważne powikłanie cukrzycy z wysokim stężeniem ketonów we krwi, co może powodować, że krew jest bardziej kwaśna (cukrzycowa kwasica ketonowa)** (częstość nieznana).

- **Problemy z płucami (nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc).** Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią nowe lub nasilą się istniejące objawy, takie jak problemy z oddychaniem, duszność lub kaszel (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób).

- **Problemy neurologiczne (neuropatia obwodowa, takie jak neuropatia ruchowa, neuropatia czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica i osłabienie mięśni).** Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia drętwienia, mrowienia lub uczucia mrowienia w dłoniach lub stopach bądź osłabienia mięśni (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób).

- **Wyciek leku Padcev z żyły do tkanek wokół miejsca wlewu (wynaczynienie)**. Należy natychmiast poinformować lekarza lub zasięgnąć pomocy medycznej w przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek zaczerwienienia, obrzęku, świądu lub dyskomfortu w miejscu wlewu. Jeżeli lek Padcev wycieknie z miejsca wstrzyknięcia lub żyły na okoliczną skórę i tkanki, może to spowodować reakcję w miejscu podania wlewu. Reakcje te mogą wystąpić natychmiast po otrzymaniu wlewu, ale niekiedy może to nastąpić kilka dni po nim (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób).

- **Ciężkie zakażenie (posocznica), w którym bakterie i ich toksyny krążą we krwi powodując uszkodzenie organów** (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób).

- **Zakażenia występujące u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia grzybicze)** (częstość nieznana).

- **Infekcje płuc (zapalenie płuc)** (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób).

- **Reakcja związana z wlewem:**
  Leki tego typu (przeciwciała monoklonalne) mogą powodować reakcje związane z wlewem, takie jak:
  - niskie ciśnienie krwi
  - obrzęk języka
  - trudności w oddychaniu (duszność)
  - gorączka
  - dreszcze
  - zaczerwienienie skóry
  - swędzenie
  - wysypka
  - wymioty
  - ogólnie złe samopoczucie

  Zasadniczo, te rodzaje reakcji występują w ciągu minut do kilku godzin po zakończeniu wlewu. Mogą się jednak rozwinąć w czasie dłuższym niż kilka godzin po zakończeniu wlewu, ale nie jest to częste. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób.

Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłaszano podczas stosowania leku Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu raka pęcherza moczowego, który rozprzestrzenił się do warstwy mięśniowej pęcherza i ewentualnie pobliskich węzłów chłonnych, ale nie do innych części ciała i w leczeniu raka pęcherza moczowego, który się rozprzestrzenił lub nie można usunąć go chirurgicznie:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- zakażenie dróg moczowych
- mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- nudności, biegunka i wymioty
- zmęczenie
- zmniejszony apetyt
- zmiana odczuwania smaku
- wysypka
- zespół suchego oka
- utrata włosów
- utrata masy ciała
- sucha lub swędząca skóra
- płaskie lub czerwone zgrubienia na skórze
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej [AST] lub aminotransferazy alaninowej [ALT])
- zmniejszona aktywność gruczołu tarczycy (niedoczynność tarczycy)

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób):
- mała liczba krwinek białych (leukopenia)
- nieprawidłowy chód (zaburzenia chodu)
- zaczerwienione oczy
- pokrzywka na skórze

- zaczerwienienie skóry
- zapalne, swędzące, popękane i szorstkie plamy na skórze
- zaczerwienienie i mrowienie na dłoniach lub podeszwach stóp
- łuszczenie się skóry
- łuszczenie się skóry na całym ciele
- owrzodzenie jamy ustnej
- wysypka z towarzyszącymi objawami: swędzenie, zaczerwienienie, czerwone zgrubienia lub czerwone plamy na skórze, pęcherze wypełnione płynem, duże pęcherze, zmiany skórne
- zwiększona aktywność lipazy (badanie krwi wykonywane w celu sprawdzenia stanu trzustki)
- zapalenie mięśni
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do krwawień i powstawania siniaków (trombocytopenia)

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 osób):
- podrażnienie skóry
- uczucie pieczenia skóry
- problemy wpływające na funkcję nerwów, powodujące dziwne odczucia lub problemy z poruszaniem się
- reakcja alergiczna skóry
- wysypka z towarzyszącymi objawami: plamy przypominające środek tarczy strzeleckiej, łuszczenie się skóry, płaski pęcherz wypełniony płynem
- zapalenie w fałdach skórnych, w tym w pachwinach
- pęcherze lub zmiany pęcherzopodobne na skórze
- zapalenie lub swędzenie pojawiające się tylko na nogach i stopach

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- mała liczba krwinek białych z gorączką lub bez
- przebarwienia lub nieprawidłowe ciemnienie skóry (przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji)

Następujące działania niepożądane zgłaszano podczas samodzielnego stosowania leku Padcev:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenie dróg moczowych
- mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- nudności, biegunka i wymioty
- zmęczenie
- zmniejszony apetyt
- zmiana odczuwania smaku
- zespół suchego oka
- utrata włosów
- utrata masy ciała
- sucha lub swędząca skóra
- wysypka
- płaskie lub czerwone zgrubienia na skórze
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej [AST] lub aminotransferazy alaninowej [ALT])

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób):
- mała liczba krwinek białych (leukopenia)
- nieprawidłowy chód (zaburzenia chodu)
- zaczerwienione oczy

- pokrzywka na skórze
- zaczerwienienie skóry
- zapalne, swędzące, popękane i szorstkie plamy na skórze
- zaczerwienienie i mrowienie na dłoniach lub podeszwach stóp
- łuszczenie się skóry
- owrzodzenie jamy ustnej
- wysypka z towarzyszącymi objawami: swędzenie, zaczerwienienie, czerwone zgrubienia lub czerwone plamy na skórze, pęcherze wypełnione płynem, duże pęcherze, zmiany skórne
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do krwawień i powstawania siniaków (trombocytopenia)

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 osób):
- podrażnienie skóry
- uczucie pieczenia skóry
- problemy wpływające na funkcję nerwów, powodujące dziwne odczucia lub problemy z poruszaniem się
- zmniejszenie rozmiaru mięśni
- pęcherz z krwią
- reakcja alergiczna skóry
- wysypka z towarzyszącymi jej objawami: plamy przypominające środek tarczy strzeleckiej, łuszczenie się skóry, płaski pęcherz wypełniony płynem
- łuszczenie się skóry na całym ciele
- zapalenie w fałdach skórnych, w tym w pachwinach
- pęcherze lub zmiany pęcherzopodobne na skórze
- zapalenie lub swędzenie pojawiające się tylko na nogach i stopach

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- mała liczba krwinek białych z gorączką lub bez
- przebarwienia lub nieprawidłowe ciemnienie skóry (przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Padcev

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2ºC–8ºC). Nie zamrażać.

Nie należy przechowywać żadnej niezużytej pozostałości roztworu w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Padcev

- Substancją czynną leku jest enfortumab wedotyny

- Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 20 mg zawiera 20 mg enfortumabu wedotyny.
- Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 30 mg zawiera 30 mg enfortumabu wedotyny.
- Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 10 mg enfortumabu wedotyny
- Pozostałe składniki leku to histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna i polisorbat 20 (E 432) (patrz punkt 2 „Lek Padcev zawiera polisorbat 20").

Jak wygląda lek Padcev i co zawiera opakowanie

Padcev proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji to biały do białawego liofilizowany proszek.
Lek Padcev jest dostarczany w pudełku zawierającym 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

България
Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Lietuva
Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg
Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország
Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność

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

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 jasnożółtego 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 do wstrzykiwań Ringera z mleczanem. 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), kopolimeru etylenu i octanu winylu, 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 μm) składającymi się z polieterosulfonu, 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 jasnożółtego 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, metakrylanu 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: polieterosulfon, polifluorek winylidenu, mieszane estry celulozy.

Usuwanie

Lek Padcev przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.