

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku enfortumabum vedotinum 10 mg.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

Při podávání v kombinaci s pembrolizumabem je doporučená dávka enfortumabu vedotinu 1,25 mg/kg (maximálně až 125 mg pro pacienty s tělesnou hmotností ≥ 100 kg) podávaných jako intravenózní infuze během 30 minut 1. a 8. den každého 3týdenního (21denního) cyklu dogrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučená dávka pembrolizumabu je buď 200 mg každé 3 týdny, nebo 400 mg každých 6 týdnů podávaná formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Pacientům má být pembrolizumab podáván po enfortumabu vedotinu, pokud je podáván ve stejný den. Další informace o dávkování pembrolizumabu naleznete v SmPC pembrolizumabu.

Tabulka 1. Doporučené snížení dávky enfortumabu vedotinu pro nežádoucí účinky

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

Modifikace dávky

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

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Modifikace dávky*
Kožní reakce	Podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo bulózní léze	Ihned přerušete podávání a předejte pacienta do specializované péče.
	Potvrzený SJS nebo TEN stupně 4 nebo opakující se onemocnění stupně 3	Trvale ukončete léčbu.
	Zhoršení stupně 2 Stupeň 2 s horečkou Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none">• Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1.• Zvažte předání do specializované péče.• Léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky nebo zvažte snížení dávky o jednu úroveň (viz tabulka 1).

Hyperglykemie	Glykemie > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání, dokud se zvýšená glykemie nezlepší na hodnotu $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). • Léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky.
Pneumonitida / intersticiální plicní proces (IPP)	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1, poté léčbu znovu zahajte ve stejné dávce nebo zvažte snížení dávky o jednu úroveň (viz tabulka 1).
	Stupeň ≥ 3	Trvale ukončete léčbu.
Periferní neuropatie	Stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně ≤ 1. • Při prvním výskytu léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky. • Při recidivě přerušete podávání, dokud nebude stupeň ≤ 1, poté léčbu znovu zahajte dávkou sníženou o jednu úroveň (viz tabulka 1).
	Stupeň ≥ 3	Trvale ukončete léčbu.

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

Zvláštní populace

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky [celkový bilirubin 1 až 1,5 x horní hranice normálu (upper limit of normal, ULN) a jakékoliv hodnoty AST nebo celkový bilirubin \leq ULN a AST > ULN]. Enfortumab vedotin byl hodnocen pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou a těžkou poruchou funkce jater. Očekává se, že porucha funkce jater zvýší systémovou expozici MMAE (cytotoxická látka), pacienty je proto třeba pečlivě sledovat kvůli

možným nežádoucím účinkům. Vzhledem k nedostatečnému množství údajů o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater není konkrétní doporučení pro dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Kožní reakce

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

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

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

Pneumonitida/IPP

U pacientů léčených enfortumabem vedotinem se vyskytly případy závažné, život ohrožující nebo fatální pneumonitidy/IPP. Intenzita výskytu pneumonitidy/IPP, včetně závažných příhod, byla vyšší

pokud byl enfortumab vedotin podáván v kombinaci s pembrolizumabem ve srovnání s enfortumabem vedotinem v monoterapii (viz bod 4.8).

Sledujte u pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy/IPP, jako jsou hypoxie, kašel, dyspnoe nebo intersticiální infiltráty na radiologických vyšetřeních. Při výskytu nežádoucích příhod se stupněm závažnosti ≥ 2 je třeba podat kortikosteroidy (např. počáteční dávka prednisonu 1-2 mg/kg/den nebo jiný odpovídající kortikosteroid a následně snižovat dávku). Při výskytu pneumonitidy/IPP stupně 2 přerušete podávání přípravku Padcev a zvažte snížení dávky. Při výskytu pneumonitidy/IPP stupně ≥ 3 trvale ukončete léčbu přípravkem Padcev (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

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

Závažné infekce

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

Periferní neuropatie

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

Oční poruchy

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

Extravazace v místě infuze

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

Embryofetální toxicita a antikoncepce

Těhotné ženy musí být informovány o možném riziku pro plod (viz body 4.6 a 5.3). Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby podstoupily těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby enfortumabem vedotinem a používaly účinnou antikoncepci během léčby a po dobu minimálně 6 měsíců po ukončení léčby. Mužům léčeným enfortumabem vedotinem se doporučuje, aby během léčby a po dobu nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky přípravku Padcev nepočali dítě.

Informační balíček pro pacienta

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky dalších léčivých přípravků na enfortumab vedotin

Inhibitory, substráty nebo induktory CYP3A4

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Enfortumab vedotin v monoterapii

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

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s enfortumabem vedotinem patřily alopecie (47,7 %), snížená chuť k jídlu (47,2 %), únava (46,8 %), průjem (39,1 %), periferní sensorická neuropatie (38,5 %), nauzea (37,8 %), pruritus (33,4 %), dysgeuzie (30,4 %), anémie (29,1 %), snížení tělesné hmotnosti (25,2 %), makulopapulózní vyrážka (23,6 %), suchá kůže (21,8 %), zvracení (18,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (17 %), hyperglykemie (14,9 %), suché oko (12,7 %), zvýšená alaninaminotrasferáza (12,7 %) a vyrážka (11,6 %).

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

nežádoucích účinků; nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) vedoucími ke snížení dávky byla periferní sensorická neuropatie (10,3 %), únava (5,3 %), makulopapulózní vyrážka (4,2 %) a snížená chuť k jídlu (2,1 %).

Enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem

Je-li enfortumab vedotin podáván v kombinaci s pembrolizumabem, přečtěte si před zahájením léčby SmPC pembrolizumabu.

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

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

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) byly průjem (3 %) a pneumonitida (2,3 %). Celkem 36 % pacientů trvale ukončilo léčbu enfortumabem vedotinem kvůli nežádoucím účinkům; nejčastějším nežádoucím účinkem ($\geq 2\%$) vedoucím k ukončení byla periferní sensorická neuropatie (12,2 %) a makulopapulózní vyrážka (2 %).

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

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

Tabulka 3. Nežádoucí účinky u pacientů léčených enfortumabem vedotinem

	Monoterapie	V kombinaci s pembrolizumabem
Infekce a infestace		
Časté	Sepse	Sepse
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Anémie	Anémie
Není známo ¹	Neutropenie, febrilní neutropenie, snížený počet neutrofilů	Neutropenie, febrilní neutropenie, snížený počet neutrofilů
Endokrinní poruchy		
Velmi časté		Hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Hyperglykemie, snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie, snížená chuť k jídlu
Není známo ¹	Diabetická ketoacidóza	Diabetická ketoacidóza
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Periferní senzoričká neuropatie, dysgeuzie	Periferní senzoričká neuropatie, dysgeuzie
Časté	Periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, parestezie, hypestezie, porucha chůze, svalová slabost	Periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, parestezie, hypestezie, porucha chůze, svalová slabost
Méně časté	Demyelinizační polyneuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita, motorická dysfunkce, dysestezie, svalová atrofie, neuralgie, obrna nervus peroneus, ztráta senzitivity, pocit pálení kůže, pálivý pocit	Neurotoxicita, dysestezie, myasthenia gravis, neuralgie, obrna nervus peroneus, pocit pálení kůže
Poruchy oka		
Velmi časté	Suché oko	Suché oko
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté		Pneumonitida/IPP ²
Časté	Pneumonitida/IPP ²	
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Průjem, zvracení, nauzea	Průjem, zvracení, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Alopecie, pruritus, vyrážka, makulopapulózní vyrážka, suchá kůže	Alopecie, pruritus, makulopapulózní vyrážka, suchá kůže, makulózní vyrážka
Časté	Polékový kožní výsev, kožní exfoliace, konjunktivitida, bulózní dermatitida, puchýř, stomatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, ekzém, erytém, erytematózní vyrážka, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, vezikulózní vyrážka	Vyrážka, kožní exfoliace, konjunktivitida, bulózní dermatitida, puchýř, stomatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, ekzém, erytém, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, vezikulózní vyrážka, erythaema multiforme, dermatitida
Méně časté	Generalizovaná exfoliativní dermatitida, erythaema multiforme, exfoliativní vyrážka, pemfigoid,	Polékový kožní výsev, generalizovaná exfoliativní dermatitida, exfoliativní vyrážka,

	makulovezikulózní vyrážka, dermatitida, alergická dermatitida, kontaktní dermatitida, intertrigo, podráždění kůže, varikózní ekzém (stasis dermatitis), krvavý puchýř	pemfigoid, kontaktní dermatitida, intertrigo, podráždění kůže, varikózní ekzém (stasis dermatitis)
Není známo ¹	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekróza, symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekróza, symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Časté		Myozitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Únava	Únava
Časté	Extravazace v místě infuze	Extravazace v místě infuze
Vyšetření		
Velmi časté	Zvýšená alaninaminotrasferáza, zvýšená aspartátaminotrasferáza, snížení tělesné hmotnosti	Zvýšená alaninaminotrasferáza, zvýšená aspartátaminotrasferáza, snížení tělesné hmotnosti
Časté		Zvýšená lipáza
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Časté	Reakce související s infuzí	Reakce související s infuzí

¹Na základě globálních zkušeností po uvedení přípravku na trh.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

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

Imunogenita na enfortumab vedotin byla testována po podání enfortumabu vedotinu v kombinaci s pembrolizumabem u celkem 490 pacientů; u 24 pacientů byla při zahájení léčby potvrzena pozitivita na ADA, a z pacientů, kteří byli při zahájení léčby negativní (n = 466), bylo celkem 14 (3 %) pozitivních po zahájení léčby. Výskyt tvorby protilátek proti enfortumabu vedotinu během léčby byl

při hodnocení po podání enfortumabu vedotinu v monoterapii a v kombinaci s pembrolizumabem konzistentní.

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

Kožní reakce

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

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem se kožní reakce vyskytly u 70 % (392) z 564 pacientů a většina těchto kožních reakcí zahrnovala makulopapulózní vyrážku, makulózní vyrážku a papulózní vyrážku. Těžké (stupně 3 nebo 4) kožní reakce se vyskytly u 17 % (97) pacientů (stupeň 3: 16 %, stupeň 4: 1 %). Medián doby do výskytu těžkých kožních reakcí byl 1,7 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 17,2 měsíce). U 59 % pacientů, u kterých se objevily kožní reakce a u kterých byly k dispozici údaje o jejich vymizení (n = 391), došlo v době posledního hodnocení k úplnému vymizení příznaků, u 30 % došlo k částečnému vymizení a u 10 % ke zlepšení nedošlo. Ze 41 % pacientů s reziduálními kožními reakcemi při posledním hodnocení mělo 27 % příhody stupně ≥ 2 .

Pneumonitida/IPP

V klinických studiích enfortumabu vedotinu v monoterapii se pneumonitida / intersticiální plicní proces vyskytly u 26 (3,3 %) z 793 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. U méně než 1 % pacientů se vyskytla těžká (stupeň 3 nebo 4) pneumonitida / intersticiální plicní proces (stupeň 3: 0,5 %, stupeň 4: 0,3 %). Výskyt pneumonitidy/IPP vedl k ukončení podávání enfortumabu vedotinu u 0,5 % pacientů. V důsledku pneumonitidy / IPP nedošlo k žádnému úmrtí. Medián doby do vzniku pneumonitidy/IPP jakéhokoliv stupně byl 1,6 měsíce (rozsah: 0,1 až 43,0 měsíců) a medián trvání byl 1,7 měsíce (rozsah: 0,2 až 43,0 měsíců). Z 26 pacientů, u kterých se pneumonitida/IPP vyskytly, došlo u 8 (30,8 %) k ústupu symptomů.

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v kombinaci s pembrolizumabem se pneumonitida / intersticiální plicní proces vyskytly u 58 (10,3 %) z 564 pacientů. Těžká (stupeň 3 nebo 4) pneumonitida/IPP se vyskytly u 20 pacientů (stupeň 3: 3,0 %, stupeň 4: 0,5 %). Výskyt pneumonitidy/IPP vedl k ukončení podávání enfortumabu vedotinu u 2,1 % pacientů. U dvou pacientů došlo k fatální příhodě pneumonitidy/IPP. Medián doby do vzniku pneumonitidy/IPP jakéhokoliv stupně byl 4 měsíce (rozsah: 0,3 až 26,2 měsíce).

Hyperglykemie

V klinických studiích s enfortumabem vedotinem v monoterapii se hyperglykemie (glykemie $> 13,9$ mmol/l) vyskytla u 17 % (133) z 793 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce

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

Periferní neuropatie

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

Oční poruchy

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

Zvláštní populace

Starší osoby

Enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem byl hodnocen u 173 pacientů ve věku < 65 let a 391 pacientů ve věku ≥ 65 let. Obecně byla frekvence nežádoucích příhod vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let, zejména u závažných nežádoucích příhod (56,3 %, resp. 35,3 %) a příhod stupně ≥ 3 (80,3 %, resp. 64,2 %), podobně jako při pozorování u komparátoru chemoterapie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Elektrofyzologie srdce

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Enfortumab vedotin v kombinaci s pembrolizumabem

Dříve neléčený lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Účinnost přípravku Padcev v kombinaci s pembrolizumabem byla hodnocena ve studii EV-302 (KEYNOTE-A39), otevřené, randomizované, multicentrické studii fáze 3, do které bylo zařazeno 886 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří nepodstoupili žádnou předchozí systémovou terapii lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dostávali neoadjuvantní chemoterapii, nebo pacienti, kteří dostávali

adjuvantní chemoterapii po cystektomii, pokud k recidivě došlo > 12 měsíců od ukončení léčby. Pacienti byli považováni za způsobilé k léčbě cisplatinou, pokud u nich platilo alespoň jedno z následujících kritérií: glomerulární filtrace (GFR) mezi 30–59 ml/min, výkonnostní stav podle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG) ≥ 2 , ztráta sluchu stupně ≥ 2 nebo selhání srdce třídy III podle New York Heart Association (NYHA).

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

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

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

Medián věku byl 69 let (v rozsahu: 22 až 91); 77 % byli muži a většina pacientů byli běloši (67 %) nebo Asijci (22 %). Výchozí výkonnostní stav dle ECOG byl u pacientů 0 (49 %), 1 (47 %) nebo 2 (3 %). Čtyřicet sedm procent pacientů mělo dokumentovanou výchozí hodnotu HbA1c < 5,7 %. Na počátku studie mělo 95 % pacientů metastazující uroteliální karcinom a 5 % pacientů mělo neresekovatelný uroteliální karcinom. Sedmdesát dva procent pacientů mělo před podáním léčby viscerální metastázy, včetně 22 % s jaterními metastázami. Osmdesát pět procent pacientů mělo histologii uroteliálního karcinomu (urothelial carcinoma, UC), 6 % mělo UC se smíšenou dlaždicovou diferenciací a 2 % měla UC se smíšenou jinou histologickou variantou. Čtyřicet šest procent pacientů nebylo způsobilých k léčbě cisplatinou a 54 % pacientů bylo způsobilých k léčbě cisplatinou v době randomizace. Z 877 testovaných pacientů, kteří měli tkáň hodnotitelnou na expresi PD-L1, mělo 58 % pacientů nádory, které exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 10 , a 42 % pacientů mělo nádory, které exprimovaly PD-L1 s CPS < 10. Medián sledování v této studii byl 17,3 měsíce (v rozsahu: 0,3 až 37,2).

Primárními cílovými ukazateli účinnosti bylo celkové přežití (overall survival, OS) a přežití bez progresse (progression free survival, PFS) hodnocené podle BICR s použitím RECIST v 1.1.

Sekundární cílové ukazatele účinnosti zahrnovaly míru objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) hodnocenou podle BICR s použitím RECIST v1.1.

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

Tabulka 4 a obrázky 1 a 2 shrnují výsledky účinnosti pro studii EV-302.

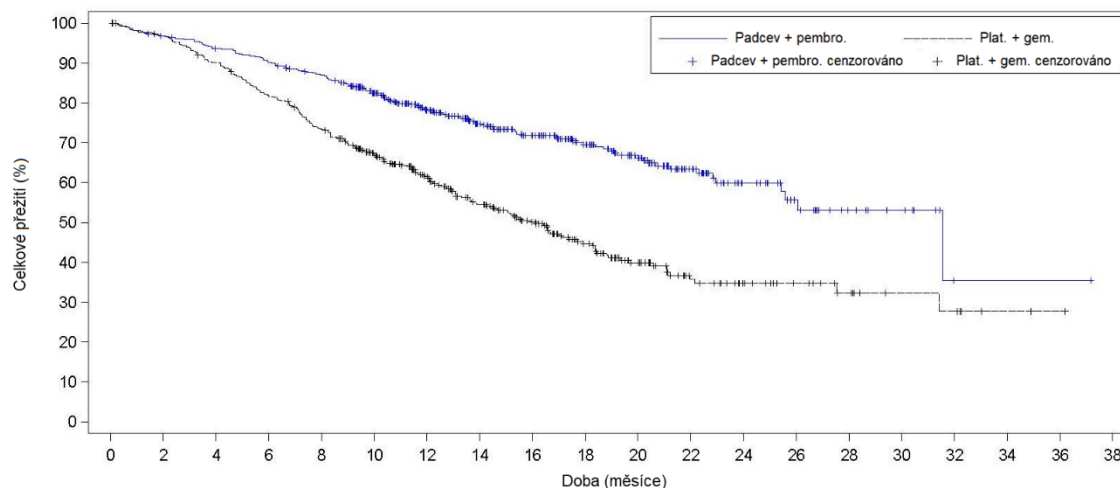
Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii EV-302

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

NR = nedosaženo.

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

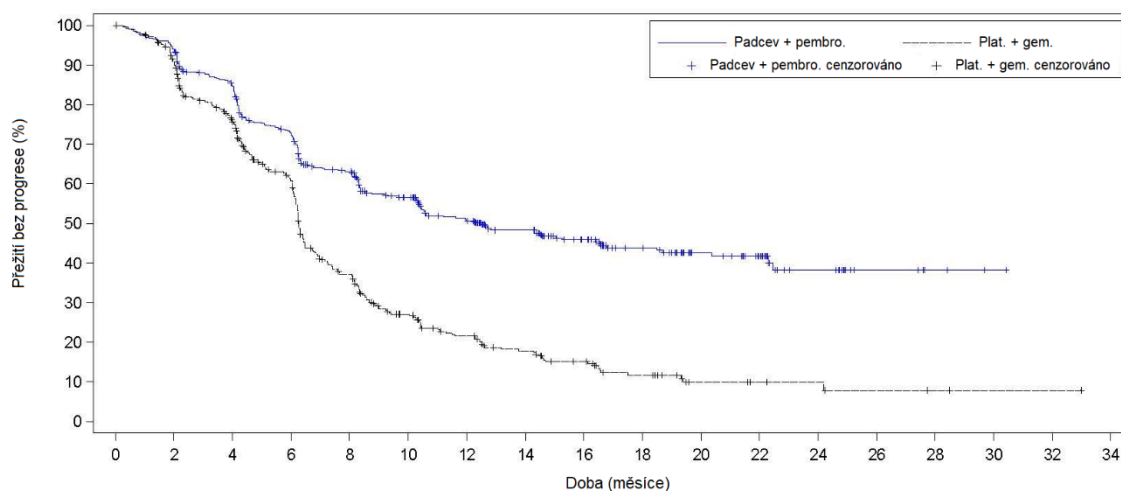
Obrázek 1. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití, EV-302



N v riziku

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

Obrázek 2. Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce, EV-302



N v riziku

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

Monoterapie enfortumabem vedotinem

Dříve léčený lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom

EV-301

Účinnost monoterapie přípravkem Padcev byla hodnocena ve studii EV-301, otevřené randomizované multicentrické studii fáze 3, do které bylo zařazeno 608 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a programovaný receptor smrti 1 (PD-1) nebo inhibitor programovaného ligandu smrti 1 (PD-L1). Primárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití (overall survival, OS) a sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresce (progression free survival, PFS) a celkovou četnost odpovědí (objective response rate, ORR) [PFS a OOR byly vyhodnoceny na základě hodnocení

zkoušejícího dle RESIST v1.1]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do ramene s enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg podávané 1., 8. a 15. den 28denního cyklu nebo do ramene s jednou z následujících chemoterapií určenou zkoušejícím lékařem: docetaxel 75 mg/m² (38 %), paklitaxel 175 mg/m² (36 %) nebo vinflunin 320 mg/m² (25 %) 1. den 21denního cyklu.

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

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

Tabulka 5 shrnuje výsledky účinnosti studie EV-301, po mediánu sledování 11,1 měsíce (95% CI: 10,6 - 11,6).

Tabulka 5. Výsledky účinnosti ve studii EV-301

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

Výskyt částečné odpovědi (%)	35,8	15,2
Trvání odpovědi u pacientů reagujících na léčbu		
Medián v měsících (95% CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

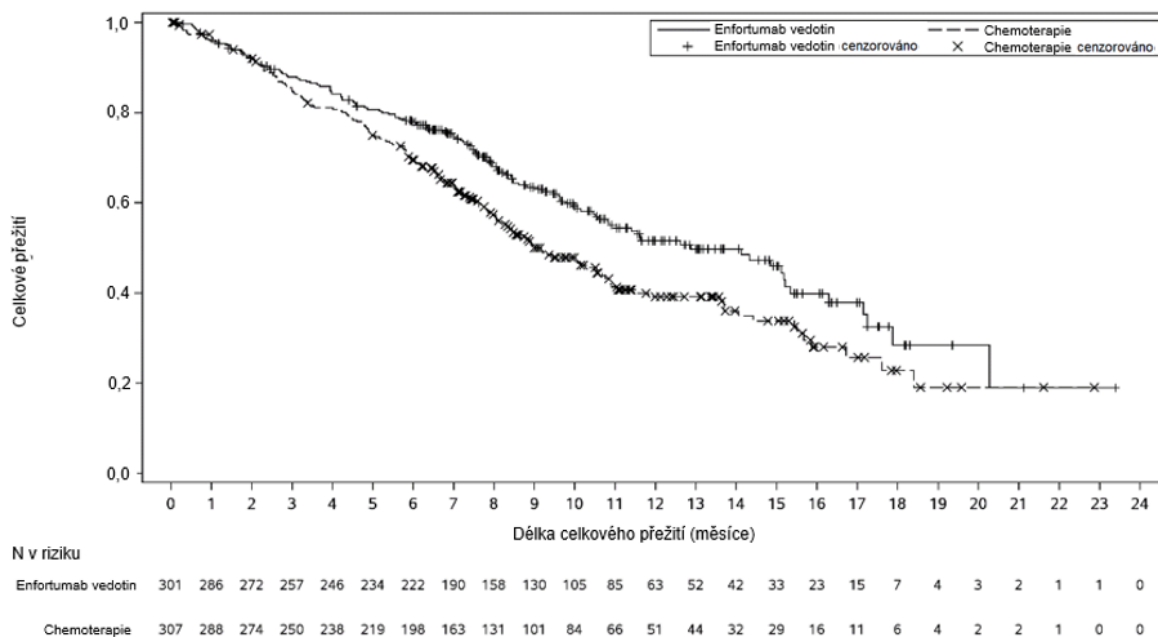
*předem stanovená hranice účinnosti = 0,00679, 1stranná (upravená o 301 pozorovaných úmrtí)

†vyhodnocené zkoušejícím lékařem pomocí RECIST v1.1

‡předem stanovená hranice účinnosti = 0,02189, 1stranná (upravená o 432 pozorovaných příhod PFS1)

‡předem stanovená hranice účinnosti = 0,025, 1stranná (upravená o 100 % informační frakci)

Obrázek 3. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití, EV-301



Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Vylučování

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Rasa a pohlaví

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy s využitím údajů z klinických studií u pacientů s metastazujícím uroteliálním karcinomem nebyl zjištěn významný rozdíl v expozici ADC a u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin 1 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST nebo

celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN) bylo pozorováno zvýšení průměrné AUC nekonjugovaného MMAE o 37 % u pacientů s dříve léčeným a o 16 % u pacientů s dříve neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Enfortumab vedotin byl studován pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater ($n = 5$) nebo těžkou poruchou funkce jater ($n = 1$). Není znám vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $>$ 1,5 x ULN a jakákoli hodnota AST) nebo transplantace jater na farmakokinetiku ADC nebo nekonjugovaného MMAE.

Předikce na základě farmakokinetického modelování na fyziologické bázi

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

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

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

Studie in vitro

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

histidin
monohydrát histidin-hydrochloridu
dihydrát trehalosy
polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky.

Rekonstituovaný roztok v lahvičce

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

Zředěný dávkovací roztok v infuzním vaku

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Padcev 20 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Padcev 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod pro přípravu a podání

Rekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

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

Naředění v infuzním vaku

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

Naředěný dávkovací roztok enfortumabu vedotinu je kompatibilní s intravenózními infuzními vaky složenými z polyvinylchloridu (PVC), ethylvinylacetátu, polyolefinu, jako je polypropylen (PP), nebo

intravenózními lahvemi obsahujícími polyethylen (PE), polyethyltereftalát-glykolem modifikovaným a infuzními soupravami složenými z PVC buď se změkčovadlem (bis (2-ethylhexyl) ftalát (DEHP) nebo tris (2-ethylhexyl) trimellitan (TOTM)), PE a s filtračními membránami (velikost pórů: 0,2-1,2 µm) složenými z polyethersulfonu, polyvinyliden-difluoridu nebo směsných esterů celulózy.

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

Podání

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

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

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

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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