

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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały do białawego liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Tabela 1. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych

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

Modyfikacje dawki

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

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

		<ul style="list-style-type: none"> Wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)
Hiperglikemia	Glikemia >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie, dopóki zwiększone stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) Wznowić leczenie w tej samej dawce
Nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiaższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)	Stopień 2.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1., następnie wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Stopień ≥ 3 .	Zakończyć leczenie
Neuropatia obwodowa	Stopień 2.	<ul style="list-style-type: none"> 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 1)
	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-CTCA), wersja 5.0, zgodnie z którymi stopień 1. oznacza nasilenie łagodne, stopień 2. umiarkowane, stopień 3. ciężkie, a stopień 4. zagrażające życiu

Specjalne grupy pacjentów

Osoby starsze

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [bilirubina całkowita od 1 do $1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN) i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) lub bilirubina całkowita \leq GGN i AST >GGN]. Enfortumab wedotyny oceniano tylko w ograniczonej grupie pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności

wątroby, natomiast nie oceniano go u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Enfortumab wedotyny nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje skórne

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

Donoszono o występowaniu reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, głównie w postaci wysypki plamisto-grudkowej (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. W badaniach klinicznych mediana czasu do wystąpienia reakcji skórnych o ciężkim nasileniu wynosiła 0,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 6,4).

Należy monitorować pacjentów w kierunku reakcji skórnych, począwszy od pierwszego cyklu i przez cały czas leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć odpowiednie leczenie, takie jak miejscowe podawanie kortykosteroidów i podawanie leków przeciwhistaminowych. W razie podejrzenia SJS lub TEN, lub w przypadku wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjentów opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne, w tym rozważenie wykonania kilku biopsji, ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą

poprawić rokowanie. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Padcev w przypadku potwierdzenia SJS lub TEN, reakcji stopnia 4. lub nawracających ciężkich reakcji skórnych. 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 występowały nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu (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 ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pacjentów ze stężeniem $HbA_{1c} \geq 8\%$ w punkcie wyjściowym wykluczono z badań klinicznych. Przed podaniem dawki i okresowo przez cały czas trwania leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą lub narażonych na ryzyko cukrzycy bądź hiperglikemii. Jeżeli stężenie glukozy jest podwyższone, tj. ma wartość $>13,9 \text{ mmol/l}$ ($>250 \text{ mg/dl}$), należy odstawić produkt leczniczy Padcev do czasu aż stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Neuropatia obwodowa

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

Zaburzenia oka

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

Wynacznienie w miejscu podania wlewu

W przypadku wynacznienia 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 wynacznienia w miejscu podania wlewu. Jeżeli nastąpi wynacznienie, 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 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni enfortumabem wedotyny nie spłodzili dziecka w czasie trwania leczenia i przez okres do 9 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów leczniczych na substancję czynną enfortumab wedotyny

Inhibitory, substraty lub induktory CYP3A4

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Zaleca się,

aby mężczyźni leczeni enfortumabem wedotyny nie spłodzili dziecka w czasie trwania leczenia i przez okres do 9 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu leczniczego Padcev.

Ciąża

Na podstawie wyników badań na zwierzętach można podejrzewać, że produkt leczniczy Padcev podawany kobiecie w ciąży może uszkodzić płód. Badania rozwoju zarodka lub płodu przeprowadzone u samic szczurów wykazały, że dożylne podawanie enfortumabu wedotyny spowodowało zmniejszenie liczby żywych płodów, zmniejszenie wielkości miotu i zwiększenie częstości występowania wczesnych resorpcji (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Padcev 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 nie należy karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny były łysienie (48,8%), zmęczenie (46,8%), zmniejszony apetyt (44,9%), neuropatia obwodowa czuciowa (38,7%), biegunka (37,6%), nudności (36%), świąd (33,4%), zaburzenia smaku (29,9%), niedokrwistość (26,5%), zmniejszenie masy ciała (23,4%), wysypka plamisto-grudkowa (22,9%), suchość skóry (21,6%), wymioty (18,4%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (15,3%), hiperglikemia, (13,1%), zespół suchego oka (12,8%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (12,1%) i wysypka (10,4%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były biegunka (2%) i hiperglikemia (2%). Dziewięć procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych; najczęstszym działaniem niepożądanym ($\geq 2\%$) prowadzącym do odstawienia dawki była neuropatia obwodowa czuciowa (4%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki wystąpiły u 44% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (15%), zmęczenie (7%), wysypka

plamisto-grudkowa (4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (4%), niedokrwistość (3%), biegunka (3%) i hiperglikemia (3%). Trzydzieści pięć procent pacjentów wymagało zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych; najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: neuropatia obwodowa czuciowa (10%), zmęczenie (5%), wysypka plamisto-grudkowa (4%) i zmniejszony apetyt (2%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii oceniano u 680 pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy w badaniach klinicznych otrzymali dawkę 1,25 mg/kg mc. w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (patrz tabela 3). Mediana czasu narażenia pacjentów na enfortumab wedotyny wynosiła 4,7 miesiąca (zakres od 0,3 do 34,8 miesiąca).

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono w tym punkcie według częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ 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 3. Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość
Nieznana ¹	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofili
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperglikemia, zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Neuropatia obwodowa czuciowa, zaburzenia smaku
Często	Neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni
Niezbyt często	Polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia, neurotoksyczność, dysfunkcja ruchowa, zaburzenia czucia, atrofia mięśni, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, utrata czucia, uczucie pieczenia skóry, uczucie pieczenia
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zespół suchego oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc
Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Łysienie, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry
Często	Wykwit polekowy, złuszczenie skóry, zapalenie spojówek, dermatoma pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodermii dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzykowa

Niezbyt często	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczone, pemfigoid, wysypka plamisto-pęcherzykowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy, pęcherz z krwią
Nieznana ¹	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwyty zgięciowe,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Wynacznienie w miejscu wlewu
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszona masa ciała

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Łącznie 590 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny podanego w dawce 1,25 mg/kg mc.; 15 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. Anti Drug Antibodies, ADA) w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (N = 575), łącznie 16 (2,8%) było później dodatnich (13 przejściowo i 3 trwale). 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 farmakokinetkę produktu.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne wystąpiły u 55% (375) spośród 680 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Reakcje skórne o ciężkim nasileniu (stopień 3. lub 4.) wystąpiły u 13% (85) pacjentów i większość z tych reakcji obejmowała wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, wysypkę lub wykwit polekowy. Mediana czasu do wystąpienia reakcji skórnych o ciężkim nasileniu wynosiła 0,62 miesiąca (zakres od 0,1 do 6,4 miesiąca). Ciężkie reakcje skórne wystąpiły u 3,8% (26) pacjentów.

W badaniu klinicznym EV-201 (N = 214) wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne u 75% objawy ustąpiły całkowicie, a u 14% uzyskano częściową poprawę (patrz punkt 4.4).

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

W badaniach klinicznych nieinfekcyjne zapalenie płuc wystąpiło u 15 (2,2%), a ILD u 2 (0,3%) spośród 680 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Mniej niż 1% pacjentów doświadczyło ciężkiego (stopień 3.–4.) nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub ILD. Nieinfekcyjne zapalenie płuc lub ILD doprowadziły do przerwania leczenia enfortumabem wedotyny odpowiednio u 0,1% i 0,3% pacjentów. Nie było zgonów z powodu ILD ani nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Mediana czasu do wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc dowolnego stopnia lub ILD

wynosiła 3,6 miesiąca (zakres od 0,8 do 6,0 miesięcy), a mediana czasu trwania wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 0,2 do 27,5 miesiąca). Spośród 17 pacjentów, u których wystąpiło nieinfekcyjne zapalenie płuc lub ILD, u 6 (35,3%) objawy ustąpiły.

Hiperglikemia

W badaniach klinicznych hiperglikemia (stężenie glukozy we krwi $>13,9$ mmol/l) wystąpiła u 14% (98) spośród 680 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Ciężkie zdarzenia hiperglikemii wystąpiły u 2,2% pacjentów, u 7% pacjentów wystąpiła ciężka (stopień 3.–4.) hiperglikemia, a u 0,3% pacjentów nastąpił zgon, u jednego pacjenta hiperglikemia a u drugiego kwasica ketonowa cukrzycowa. Częstość występowania hiperglikemii stopnia 3.–4. systematycznie rosła u pacjentów z wyższym wskaźnikiem masy ciała i u pacjentów z większym stężeniem hemoglobiny A1C (HbA1c) w punkcie wyjściowym. Mediana czasu do wystąpienia hiperglikemii wynosiła 0,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 20,3).

W badaniu klinicznym EV-201 (N = 214) w czasie ostatniej oceny u 61% pacjentów objawy ustąpiły całkowicie, a u 19% pacjentów nastąpiła częściowa poprawa (patrz punkt 4.4).

Neuropatia obwodowa

W badaniach klinicznych neuropatia obwodowa wystąpiła u 52% (352) spośród 680 pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Cztery procent pacjentów doświadczyło ciężkiej (stopień 3.–4.) neuropatii obwodowej, w tym zdarzeń czuciowych i ruchowych. Mediana czasu do wystąpienia stopnia ≥ 2 . wynosiła 4,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 15,8).

W badaniu klinicznym EV-201 (N = 214) w czasie ostatniej oceny, u 19% pacjentów objawy ustąpiły całkowicie, a u 39% pacjentów nastąpiła częściowa poprawa (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka

W badaniach klinicznych 30% pacjentów miało zespół suchego oka w trakcie leczenia enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. Leczenie przerwało 1,3% pacjentów, a 0,1% trwale przerwało leczenie z powodu zespołu suchego oka. Ciężki (stopnia 3.) zespół suchego oka wystąpił jedynie u 3 pacjentów (0,4%). Mediana czasu do wystąpienia zespołu suchego oka wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 0 do 19,1 miesiąca) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: +48 22 4921 301
Faks: +48 22 4921 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. Antibody Drug Conjugate, ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna-4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy. MMAE uwalniana z komórek, na które jest ukierunkowany enfortumab wedotyny, może dyfundować do pobliskich komórek wykazujących niewielką ekspresję nektyny-4, powodując cytotoksyczną śmierć komórki.

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

Rak urotelialny z przerzutami

EV-301

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

lub jedną z następujących chemioterapii według decyzji badacza: docetaksel 75 mg/m² (38%), paklitaksel 175 mg/m² (36%) lub winflunina 320 mg/m² (25%) w 1. dniu 21-dniowego cyklu.

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

Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres od 30 do 88 lat), 77% stanowili mężczyźni, w większości rasy białej (52%) lub azjatyckiej (33%). U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności według skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) wynosił 0 (40%) lub 1 (60%).

Dziewięćdziesiąt pięć procent (95%) pacjentów miało chorobę przerzutową, a 5% chorobę miejscowo zaawansowaną. Osiemdziesiąt procent pacjentów miało przerzuty trzewne, w tym 31% przerzuty do wątroby. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów miało typ histologiczny raka urotelialnego/raka przejściowokomórkowego (ang. Transitional Cell Carcinoma, TCC), 14% miało raka urotelialnego/przejściowokomórkowego mieszanego, a około 10% miało inne warianty histologiczne. Łącznie 76 (13%) pacjentów otrzymało ≥ 3 cykle wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej. Pięćdziesiąt dwa procent (314) pacjentów otrzymało wcześniej inhibitor PD-1, 47% (284) otrzymało wcześniej inhibitor PD-L1 i dodatkowo 1% (9) pacjentów otrzymało inhibitory zarówno PD-1, jak i PD-L1. Tylko 18% (111) pacjentów odpowiedziało na wcześniejszą terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1. Sześćdziesiąt trzy procent (383) pacjentów otrzymało wcześniej schematy oparte na cisplatynie, 26% (159) otrzymało wcześniej schematy oparte na karboplatynie i dodatkowo 11% (65) otrzymało schematy oparte zarówno na cisplatynie, jak i karboplatynie.

W tabeli 4 podsumowano wyniki skuteczności w badaniu EV-301, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca (95% CI: 10,6 do 11,6).

Tabela 4. Wyniki skuteczności w badaniu EV-301

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

Wskaźnik odpowiedzi częściowej (%)	35,8	15,2
Czas trwania odpowiedzi u pacjentów odpowiadających na leczenie		
Mediana w miesiącach (95% CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

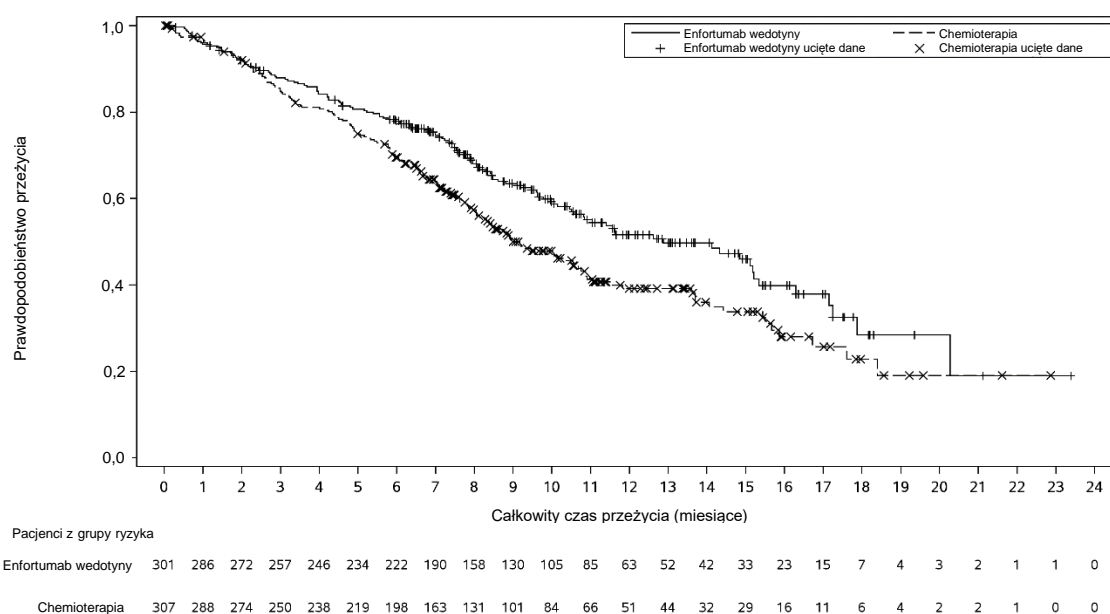
* wcześniej określony próg skuteczności = 0,00679, 1-stronny (dostosowany według obserwowanych 301 zgonów)

† ocenione przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST wersja 1.1

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

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

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia



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 MMAE z białkami osocza ludzkiego wahał się od 68% do 82%. 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 MMAE jest substratem glikoproteiny P.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Wydalenie

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

Specjalne grupy pacjentów

Osoby starsze

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 niesprężonej MMAE oceniano po podaniu enfortumabu wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. pacjentom z łagodnymi (CrCL >60–90 ml/min; n = 272), umiarkowanymi (CrCL = 30–60 ml/min; n = 315) i ciężkimi (CrCL 15–<30 ml/min; n = 25) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie obserwowano znaczących różnic AUC ekspozycji na ADC lub niesprężoną MMAE w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Enfortumabu wedotyny nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCL <15 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, wykorzystując dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami nie stwierdzono istotnych różnic między ekspozycją ADC. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita od 1 do $1,5 \times \text{GGN}$ i dowolna aktywność AST lub bilirubina całkowita $\leq \text{GGN}$ i $\text{AST} > \text{GGN}$, $n = 65$) obserwowano 37% wzrost wartości AUC niesprężonej MMAE w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Enfortumab wedotyny badano jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ($n = 3$) i nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5 \times \text{GGN}$ i dowolna aktywność AST) lub przeszczepienia wątroby na farmakokinetykę ADC lub niesprężonej MMAE nie jest znany.

Przewidywania modelowania farmakokinetycznego oparte na fizjologii

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

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

Badania w warunkach *in vitro*

Dane z badań w warunkach *in vitro* wskazują, że MMAE jest substratem, ale nie inhibitorem, białka transportującego pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że 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. MMAE nie była inhibitorem pompy eksportującej kwasy żółciowe (ang. Bile Salt Export Pump, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3 w stężeniach istotnych klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania genotoksyczności wykazały, że MMAE nie ma zauważalnego potencjału genotoksycznego w bakteryjnym teście mutacji powrotnych (test Ames) ani w teście mutacji na mysich komórkach chłoniai 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 deformacje szkieletu płodu uznano za opóźnienia rozwojowe. Stosowanie dawki 2 mg/kg mc (w przybliżeniu podobnej do ekspozycji występującej po zastosowaniu dawki zalecanej u ludzi) prowadziło do toksyczności dla matki, śmierci zarodka lub płodu oraz strukturalnych wad rozwojowych, które obejmowały wytrzewienie, nieprawidłowo skrócone kończyny tylne, brak przednich łap, nieprawidłowe położenie narządów wewnętrznych oraz połączenie łuków szyjnych. Ponadto zaobserwowano nieprawidłowości w obrębie szkieletu (asymetryczne, połączone, nie w pełni skostniałe i zniekształcone mostki, zniekształcone łuki szyjne oraz jednostronne skostnienie środkowej części klatki piersiowej) oraz zmniejszoną masę ciała płodów.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 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 bromobutyłowej, aluminiową uszczelką 20 mm z zielonym pierścieniem i zielonym wieczkiem. Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

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

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

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

Instrukcja przygotowania i podawania

Rekonstytucja w fiolce jednodawkowej

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

widocznych cząstek stałych. Usunąć wszelkie fiolki z widocznymi cząstkami stałymi lub przebarwieniami.

Rozcieńczanie w worku infuzyjnym

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

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

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

Podawanie

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

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

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

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26/04/2023

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