

# POZVÁNKA

na satelitní sympozium společnosti Astellas Pharma s.r.o.  
v rámci konference KNOU

19. 5. 2023 | 15:45–16:30

Hotel Vienna House Andel's  
Stroupežnického 21, Praha 5



## PADCEV® – nová možnost léčby pro pacienty s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem<sup>1</sup>

Moderátor: **prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.**

- **Uroteliální karcinom v České republice** •  
prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.
- **Léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým  
onemocněním: cílená léčba** •  
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
- **Jak správně léčit enfortumab vedotinem?** •  
MUDr. Michaela Matoušková

## Zkrácené informace o přípravku Padcev (enfortumab vedotin)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Složení:** Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje enfortumab vedotin 20 mg nebo 30 mg. **Indikace:** Přípravek Padcev je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinómem, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a inhibitor receptoru 1 programované buněčné smrti nebo ligand 1 programované buněčné smrti. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Padcev má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorové léčby. Doporučená dávka enfortumabu vedotinu je 1,25 mg/kg (až maximálně 125 mg) pro pacienty s hmotností  $\geq 100$  kg podávaných jako intravenózní infuze během 30 minut 1., 8. a 15. den 28denního cyklu do progresse onemocnění nebo výskytu nepříjemné toxicity. Enfortumab vedotin nesmí být podán jako intravenózní injekce nebo bolus. **Modifikace dávky:** Z důvodu nežádoucích účinků může být, dle jejich závažnosti, dávkování enfortumabu vedotinu přerušeno, dávka snížena, případně léčba vysazena. Snížení dávky pro nežádoucí účinky je postupné, v úrovních po 0,25 mg. Z počáteční dávky 1,25 mg/kg lze dávku tímto způsobem snížit na 1,0 mg/kg při prvním snížení, 0,75 mg/kg při druhém snížení a 0,5 mg/kg při třetím snížení. Dle typu a závažnosti nežádoucích účinků se dávka modifikuje následovně: **Kožní reakce:** Potvrzený SJS nebo TEN stupně 4 nebo opakující se onemocnění stupně 3 – trvale ukončete léčbu; **Podezření na SJS nebo TEN** nebo bulózní léze – ihned přerušete podávání a předejte pacienta do specializované péče; **Zhoršení stupně 2, stupně 2 s horečkou nebo stupně 3 –** přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně  $\leq 1$ , v závažné předání do specializované péče a léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky nebo v závažné snížení dávky o jednu úroveň. **Hyperglykemie:** Pokud je glykemie  $> 13,9$  mmol/l ( $> 250$  mg/dl) přerušete podávání, dokud se zvýšená glykemie nezlepší na hodnotu  $\leq 13,9$  mmol/l ( $\leq 250$  mg/dl) a léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky. **Pneumonitida / intersticiální plicní proces (IPP):** Při dosažení stupně 2 přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně  $\leq 1$ , poté léčbu znovu zahajte ve stejné dávce nebo v závažné snížení dávky o jednu úroveň. Při postižení stupně  $\geq 3$  trvale ukončete léčbu. **Periferní neuropatie:** Při stupni 2 přerušete podávání, dokud nebude dosaženo stupně  $\leq 1$  a pokud se jedná o jednu z ní, poté léčbu znovu zahajte na stejné úrovni dávky. Při recidivě přerušete podávání, dokud nebude stupně  $\leq 1$ , poté léčbu znovu zahajte dávkou sníženou o jednu úroveň. Při stupni  $\geq 3$  trvale ukončete léčbu. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s CrCl 15 ml/min a vyšší není nutná úprava dávky. Enfortumab vedotin nebyl hodnocen u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění (CrCl  $< 15$  ml/min). **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Enfortumab vedotin byl hodnocen pouze u omezeného počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** Použití enfortumabu vedotinu není relevantní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, musí být přehledně zaznamenán název podané 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. Byly hlášeny lehké až středně těžké kožní reakce, převážně makulopapulózní vyrážka. U pacientů léčených enfortumabem vedotinem se také převážně během prvního cyklu léčby objevily těžké kožní nežádoucí účinky včetně SJS a TEN vedoucí k úmrtí. V klinických studiích byl medián doby do propuknutí závažných kožních reakcí 0,6 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 6,4). **Kožní reakce se musí u pacientů sledovat od prvního cyklu a během celé léčby.** U lehkých až středně těžkých kožních reakcí lze zvážit vhodnou léčbu např. topickými kortikosteroidy a antihistaminiky. U podezření na SJS nebo TEN nebo v případě výskytu bulózní léze ihned přerušete léčbu a odešlete pacienta do specializované péče; histologické potvrzení včetně zvržení 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 opakující se závažných kožních reakcí trvale ukončete léčbu přípravkem Padcev. U kožních reakcí při zhoršení stupně 2, stupně 2 s horečkou nebo stupně 3 má být léčba přerušena až do dosažení stupně  $\leq 1$  a musí být zvážena specializovaná péče. Léčbu je třeba obnovit na stejné dávce nebo zvážit snížení dávky o jednu úroveň. **Pneumonitida/IPP:** U pacientů léčených enfortumabem vedotinem se vyskytly případy závažné, život ohrožující nebo fatální pneumonitidy/IPP. 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  $\geq 2$  je třeba podat kortikosteroidy (např. počáteční dávka prednisonu 1–2 mg/kg/den nebo jiný odpovídající kortikosteroid a následně snížit dávku). Při výskytu pneumonitidy/IPP stupně 2 přerušete podávání přípravku Padcev a v závažné snížení dávky. Při výskytu pneumonitidy/IPP stupně  $\geq 3$  trvale ukončete léčbu přípravkem Padcev. **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. Hyperglykemie se vyskytovala častěji u pacientů s již existující hyperglykemií nebo vysokým indexem tělesné hmotnosti ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). 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  $> 13,9$  mmol/l ( $> 250$  mg/dl), musí být léčba přípravkem Padcev přerušena a vhodně léčena, dokud nebude hodnota glykemie  $\leq 13,9$  mmol/l ( $\leq 250$  mg/dl). **Periferní neuropatie:** Během léčby enfortumabem vedotinem se vyskytla periferní neuropatie, převážně periferní senzoričká neuropatie, a zahrnovala i reakce stupně  $\geq 3$ . Pacienti s již existující periferní neuropatií stupně  $\geq 2$  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. V případě periferní neuropatie stupně  $\geq 3$  musí být léčba přípravkem Padcev trvale ukončena. **Poruchy oka:** Poruchy oka, převážně suché oko, se objevily u pacientů léčených enfortumabem vedotinem. Pacienti je třeba sledovat kvůli výskytu očních onemocnění. Kvůli prolyxii suchého oka v závažné použít umělé slzy, a pokud příznaky očního onemocnění neodezvíjí nebo se zhorší, odeslat k očnímu vyšetření. **Extravazace v místě infuze:** Po podání enfortumabu vedotinu byla při výskytu extravazace pozorována poranění kůže a měkkých tkání. Před zahájením podávání přípravku Padcev zajištěte 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. **Významné interakce:** Při souběžném podávání enfortumabu vedotinu a léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4 (substráty) není žádné klinicky relevantní riziko vzniku farmakokinetických interakcí. V případě souběžné léčby inhibitory CYP3A4 se doporučuje opatrnost. Pacienti, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A4, mají být pečlivě sledováni kvůli příznakům toxicity. Podávání silných inductorů CYP3A4 může středně silně snížit expozici nekongugovaného MMAE. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Na základě zjištění ze studií na zvířatech může přípravek Padcev způsobit poškození plodu, je-li podán těhotným ženám. Podávání přípravku Padcev se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje. Ženám ve fertilním věku se doporučuje podstoupit těhotenský test během 7 dnů před zahájením léčby a rovněž se doporučuje během léčby a po dobu minimálně 12 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Mužům léčeným enfortumabem vedotinem se doporučuje, aby během léčby a po dobu až 9 měsíců po podání poslední dávky přípravku Padcev nepočali dítě. **Kojení:** Není známo, zda se enfortumab vedotin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě 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 k testikulární toxicitě, ale nejsou k dispozici údaje týkající se účinku přípravku Padcev na fertilitu u člověka. Mužům léčeným tímto přípravkem se proto doporučuje před léčbou nechat zmrazit a uložit vzorky spermatu. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s enfortumabem vedotinem patřily alopecie (48,8 %), únava (46,8 %), snížená chuť k jídlu (44,9 %), periferní senzoričká neuropatie (38,7 %), průjem (37,6 %), nauzea (36 %), pruritus (33,4 %), dysgeuzie (29,9 %), anémie (26,5 %), snížení tělesné hmotnosti (23,4 %), makulopapulózní vyrážka (22,9 %), suchá kůže (21,6 %), zvracení (18,4 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (15,3 %), hyperglykemie (13,1 %), suché oko (12,8 %), zvýšená alaninaminotransferáza (12,1 %) a vyrážka (10,4 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly průjem (2 %) a hyperglykemie (2 %). Celkem 9 % pacientů trvale ukončilo léčbu enfortumabem vedotinem kvůli nežádoucím účinkům; nejčastějším nežádoucím účinkem ( $\geq 2$  %) vedoucím k přerušení dávky byla periferní senzoričká neuropatie (4 %). Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení dávky se vyskytly u 44 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem ( $\geq 2$  %) vedoucím k přerušení dávky byla periferní senzoričká neuropatie (15 %), únava (7 %), makulopapulózní vyrážka (4 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (4 %), zvýšení alaninaminotransferázy (4 %), anémie (3 %), průjem (3 %) a hyperglykemie (3 %). Třicet procent pacientů požadovalo snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků; nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 2$  %) vedoucími ke snížení dávky byla periferní senzoričká neuropatie (10 %), únava (5 %), makulopapulózní vyrážka (4 %) a snížená chuť k jídlu (2 %). Bezpečnost monoterapie enfortumabem vedotinem byla hodnocena u 680 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinómem, kteří v klinických studiích dostávali 1,25 mg/kg 1., 8. a 15. den 28denního cyklu. Medián podávání enfortumabu vedotinu byl 4,7 měsíce (rozsah: 0,3–34,8 měsíce). Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. **Poruchy krve a lymfatického systému:** velmi časté – anémie; není známo – neutropenie, febrilní neutropenie, snížený počet neutrofilů. **Poruchy metabolismu a výživy:** velmi časté – hyperglykemie, snížená chuť k jídlu. **Poruchy nervového systému:** velmi časté – Periferní senzoričká neuropatie, dysgeuzie; časté – Periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, parestezie, hypestezie, porucha chůze, svalová slabost; méně časté – Demyelinizační polyneuropatie, polyneuropatie, neurotoxicita, motorická dysfunkce, dysestezie, svalová atrofie, neuralgie, obrna nervu peroneus, ztráta senzitivní, pocit pálení kůže, pálivý pocit. **Poruchy oka:** velmi časté – suché oko. **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:** časté – pneumonitida, méně časté – intersticiální plicní proces. **Gastrointestinální poruchy:** velmi časté – Průjem, zvracení, nauzea. **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** velmi časté – Alopecie, pruritus, vyrážka, makulopapulózní vyrážka, suchá kůže; časté – Polekavý kožní výsev, kožní exfoliace, konjunktivitida, bulózní dermatitida, puchýř, stomatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, ekzém, erytém, erytematózní vyrážka, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, vezikulózní vyrážka; méně časté – Generalizovaná exfoliativní dermatitida, erythema multiforme, exfoliativní vyrážka, pemfigoid, makulovezikulózní vyrážka, dermatitida, alergická dermatitida, kontaktní dermatitida, intertrigo, podráždění kůže, varikózní ekzém (stasis dermatitis), kravný puchýř; není známo – Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, epidermální nekróza, symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém. **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** velmi časté – únava; časté extravazace v místě infuze. **Vyšetření:** velmi časté – Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, snížení tělesné hmotnosti. **Popis vybraných nežádoucích účinků: Imunogenita:** Imunogenita na enfortumab vedotin 1,25 mg/kg byla testována u celkem 590 pacientů; u 15 pacientů byla při zahájení léčby potvrzena pozitivita na protilátky proti léčivu (anti-drug antibody, ADA), a z pacientů, kteří byli při zahájení léčby negativní (n = 575), bylo celkem 16 (2,8 %) pozitivních po zahájení léčby (13 přechodné a 3 trvale). Vzhledem k omezenému počtu pacientů s protilátkami proti přípravku Padcev nelze vyvodit žádné závěry týkající se možného vlivu imunogenity na účinnost, bezpečnost nebo farmakokinetiku. **Kožní reakce:** V klinických studiích se kožní reakce vyskytly u 55 % (375) z 680 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. Závažné (stupně 3 nebo 4) kožní reakce se vyskytly u 13 % (85) pacientů a většina těchto reakcí zahrnovala makulopapulózní vyrážku, vyrážku nebo polekavý kožní výsev. Medián doby do propuknutí závažných kožních reakcí byl 0,62 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 6,4 měsíce). Závažné kožní reakce se vyskytly u 3,8 % (26) pacientů. V klinické studii EV-201 (n = 214) došlo u 75 % z pacientů, u kterých se objevily kožní reakce, k úplnému ustoupení příznaků a u 14 % k částečnému zlepšení. **Pneumonitida/IPP:** V klinických studiích se pneumonitida vyskytla u 15 (2,2 %) a intersticiální plicní proces se vyskytl u 2 (0,3 %) z 680 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. U méně než 1 % pacientů se vyskytla těžká (stupně 3–4) pneumonitida nebo těžký intersticiální plicní proces. Výskyt pneumonitidy nebo IPP vedl k ukončení podávání enfortumabu vedotinu u 0,1 % resp. 0,3 % pacientů. V důsledku IPP nebo pneumonitidy nedošlo k žádnému úmrtí. Medián rozvoje pneumonitidy nebo IPP jakéhokoliv stupně byl 3,6 měsíce (rozsah: 0,8 až 6,0 měsíců) a medián trvání byl 1,4 měsíce (rozsah: 0,2 až 27,5 měsíců). Ze 17 pacientů, u kterých se pneumonitida nebo IPP vyskytly, došlo u 6 (35,3 %) k ústupu symptomů. **Hyperglykemie:** V klinických studiích se hyperglykemie (glykemie  $> 13,9$  mmol/l) vyskytla u 14 % (98) z 680 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. Závažné příhody hyperglykemie se vyskytly u 2,2 % pacientů, u 7 % pacientů se rozvinula těžká (stupně 3–4) hyperglykemie a u 0,3 % pacientů došlo k fatálním příhodám, jednou v důsledku hyperglykemie a podruhé v důsledku diabetické ketoacidózy. Výskyt hyperglykemie stupně 3–4 se souhlasně zvyšoval u pacientů s vyšším indexem tělesné hmotnosti a u pacientů s vyšší výchozí hladinou hemoglobinu A1c (HbA1c). Medián doby do propuknutí hyperglykemie byl 0,6 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 20,3). V klinické studii EV-201 (n = 214) došlo u 61 % pacientů v době posledního hodnocení k úplnému ustoupení příznaků a u 19 % pacientů k částečnému zlepšení. **Periferní neuropatie:** V klinických studiích se periferní neuropatie vyskytovala u 52 % (352) z 680 pacientů léčených enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg. U čtyř procent pacientů došlo k těžké (stupně 3–4) periferní neuropatii zahrnující senzoričké a motorické příhody. Medián doby do propuknutí stupně  $\geq 2$  byl 4,6 měsíce (v rozsahu: 0,1 až 15,8). V klinické studii EV-201 (n = 214) došlo u 19 % pacientů v době posledního hodnocení k úplnému ustoupení příznaků a u 39 % pacientů k částečnému zlepšení. **Onemocnění oka:** V klinických studiích se u 30 % pacientů během léčby enfortumabem vedotinem v dávce 1,25 mg/kg vyskytl příznak suchého oka. Léčba byla přerušena u 1,3 % pacientů a u 0,1 % pacientů trvale ukončeno léčbu kvůli suchému oku. Těžký (stupně 3) příznak suchého oka se vyskytl pouze u 3 pacientů (0,4 %). Medián doby do nástupu suchého oka byl 1,7 měsíce (v rozsahu: 0 až 19,1 měsíce). **Předávkování:** Pro případ předávkování enfortumabem vedotinem neexistuje žádné antidotum. V případě předávkování musí být u pacienta pečlivě sledovány nežádoucí účinky a musí být podána podřídná léčba dle potřeby s ohledem na poločas 3,6 dne (ADC) a 2,6 dne (MMAE). **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Rekonstituovaný roztok v lahvičce: Roztok z injekční lahvičky má být po rekonstituci okamžitě předán 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. **Zředění dávkovací roztok v infuzním vaku:** Po naředění do infuzního vaku má být 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. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chráňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/21/1615/001; EU/1/21/1615/002. **Datum revize:** 04/2023.

Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o léčivém přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku PADCEV.

Datum přípravy: 04/2023 | MAT-CZ-PAD-2023-00006

Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 – Karlín, tel. +420 221 401 500, www.astellas.com

