

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ПАДЦЕВ
(PADCEV)

Склад:

діюча речовина: енфортумабу ведотин;

1 флакон містить 20 мг або 30 мг енфортумабу ведотину;

допоміжні речовини: гістидин, гістидину гідрохлориду моногідрат, трегалози дигідрат, полісорбат 20.

Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, інші протипухлинні засоби, моноклональні антитіла.

Код АТХ L01F X13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Енфортумабу ведотин являє собою кон'юговані антитіла (ADC), спрямовані на нектин-4 – білок адгезії, розташований на поверхні ракових клітин уротелію. Лікарський засіб складається з повністю людських антитіл IgG1-каппа, кон'югованих із засобом, що руйнує мікротрубочки (ММАЕ), через малеїмідокапроїл, який розщеплюється протеазою типу лінкер валін-цитрулін. Доклінічні дані свідчать, що протипухлинна активність енфортумабу ведотину зумовлена зв'язуванням ADC з клітинами, що експресують нектин-4, з подальшою інтерналізацією комплексу ADC-нектин-4 і вивільненням сполуки ММАЕ через протеолітичне розщеплення. Вивільнення ММАЕ порушує мережу мікротрубочок усередині клітини, згодом спричиняючи зупинку клітинного циклу та апоптотичну загибель клітин. Сполука ММАЕ, вивільнена з енфортумабу ведотину в цільові клітини, може дифундувати в сусідні клітини з низьким рівнем експресії нектину-4, що призводить до цитотоксичної загибелі клітин.

Електрофізіологія серця

У рекомендованій дозі 1,25 мг/кг енфортумабу ведотин не подовжував середній інтервал QTc до будь-якого клінічно значущого рівня (показано на підставі даних ЕКГ у випробуванні за участю пацієнтів з прогресуючим уротеліальним раком).

Клінічна ефективність і безпека

Метастатичний уротеліальний рак

EV-301

Ефективність лікарського засобу Падцев оцінювали в клінічному випробуванні EV-301, відкритому, рандомізованому, фази 3, багатоцентровому випробуванні, із залученням 608 пацієнтів з локально поширеним або метастатичним уротеліальним раком, які раніше отримували хіміотерапію на основі лікарських засобів, що містять платину та інгібітор програмованої смерті рецептора-1 (PD-1) або програмованої смерті ліганду-1 (PD-L1). Первинною кінцевою точкою дослідження була загальна виживаність (ЗВ), а вторинними кінцевими точками – виживаність без прогресування (ВБП) і частота об'єктивної відповіді

(ЧОВ) [ВБП і ЧОВ дослідники оцінювали за допомогою пакета програм RECIST v1.1]. Пацієнти були рандомізовані 1:1 для отримання енфортумабу ведотину у дозі 1,25 мг/кг у дні 1, 8 та 15 28-денного циклу або один з таких видів хіміотерапії за рішенням дослідника: доцетаксел 75 мг/м² (38 %), паклітаксел 175 мг/м² (36 %) або вінфлунін 320 мг/м² (25 %) у день 1 21-денного циклу.

Пацієнти були виключені з випробування, якщо у них були виявлені активні метастази в ЦНС, тривала сенсорна або моторна нейропатія ≥ 2 ступеня, наявність в анамнезі інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) (ВІЛ типу 1 або 2), активний гепатит В або С або визначений неконтрольований діабет при HbA1c ≥ 8 % або HbA1c ≥ 7 % із супутніми симптомами діабету. Середній вік пацієнтів становив 68 років (діапазон від 30 до 88 років), 77 % були чоловіками, більшість пацієнтів були європеїдної (52 %) або монголоїдної (33 %) раси. Усі пацієнти мали вихідний статус за класифікатором Східної об'єднаної робочої групи з онкології на рівні 0 (40 %) або 1 (60 %). Дев'яносто п'ять відсотків (95 %) пацієнтів мали метастатичне захворювання, а 5 % – місцево поширене захворювання. Вісімдесят відсотків пацієнтів мали вісцеральні метастази, включаючи 31 % хворих з метастазами в печінці. Сімдесят шість відсотків пацієнтів мали уротеліальну карциному/перехідно-клітинний рак (ТСС), підтверджений гістологією, 14 % мали змішану уротеліальну карциному та приблизно 10 % мали інші гістологічні варіанти. Загалом 76 (13 %) пацієнтів отримували ≥ 3 лінії попередньої системної терапії. П'ятдесят два відсотки (314) пацієнтів попередньо отримували інгібітор PD-1, 47 % (284) попередньо отримували інгібітор PD-L1, а ще 1 % (9) пацієнтів отримували як інгібітори PD-1, так і інгібітори PD-L1. Лише 18 % (111) пацієнтів мали відповідь на попередню терапію інгібітором PD-1 або інгібітором PD-L1. Шістдесят три відсотки (383) пацієнтів попередньо отримували схеми терапії на основі цисплатину, 26 % (159) попередньо отримували схеми на основі карбоплатину, а ще 11 % (65) отримували цикли терапії на основі як цисплатину, так і карбоплатину.

У таблиці 1 узагальнено результати оцінки ефективності в клінічному випробуванні EV-301 після медіани періоду спостереження 11,1 місяця (95 % ДІ: від 10,6 до 11,6).

Таблиця 1. Результати ефективності в клінічному випробуванні EV-301

Кінцева точка	Падцев n = 301	Хіміотерапія n = 307
Загальна виживаність		
Кількість (%) пацієнтів із подіями	134 (44,5)	167 (54,4)
Медіана в місяцях (95 % ДІ)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,702 (0,556, 0,886)	
Одностороннє значення p	0,00142*	
Виживаність без прогресування		
Кількість (%) пацієнтів із подіями	201 (66,8)	231 (75,2)
Медіана в місяцях (95 % ДІ)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,615 (0,505, 0,748)	
Одностороннє значення p	<0,00001‡	

Частота (відсоток) об'єктивної відповіді /ORR/ (CR + PR) †		
ORR (%) (95 % ДІ)	40,6 (35,0, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
1-стороннє р-значення	<0,001 [§]	
Частота (відсоток) повної відповіді (%)	4.9	2.7
Частота (відсоток) часткової відповіді (%)	35.8	15.2
Тривалість відповіді для респондентів		
Медіана в місяцях (95 % ДІ)	7,4 (5,6, 9,5)	8,1 (5,7, 9,6)

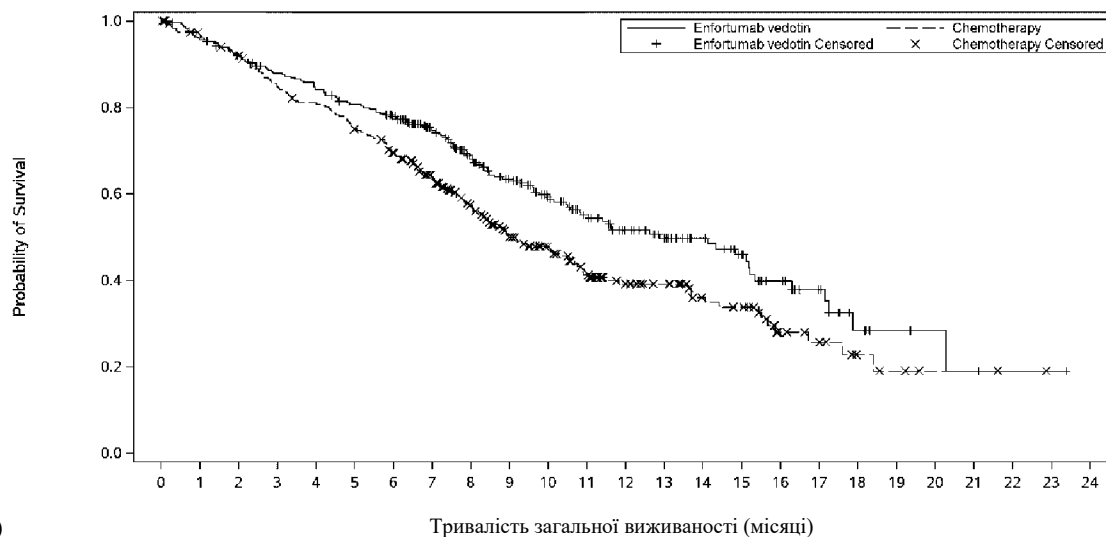
* Попередньо визначена межа ефективності дорівнює 0,00679, одностороння (з поправкою на спостережувані летальні наслідки із 301).

† Оцінено дослідником за допомогою пакета програм RECIST v1.1.

‡ Попередньо визначена межа ефективності дорівнює 0,02189, 1-стороння (скоригована за спостережуваними подіями PFS1 із 432).

§ Попередньо визначена межа ефективності дорівнює 0,025, 1-стороння (скоригована на 100 % інформативну частку).

Діаграма 1. Графік загального виживання Каплана – Мейера
 Енфортумабу ведотин (+) Хіміотерапія (×) Скориговані дані



N (група ризику)

Енфортумабу ведотин

Хіміотерапія

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
dotin	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
гpary	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

Фармакокінетика.

Розподіл

Середня оцінка стаціонарного об'єму розподілу енфортумабу ведотину для ADC становила 12,8 л після введення дози 1,25 мг/кг. Показник зв'язування *in vitro* сполуки MMAE з білками плазми людини коливався від 68 % до 82 %. Малоімовірно, що сполука MMAE витіснить або

буде витіснена лікарськими засобами, які значимо зв'язуються з білками. Дослідження *in vitro* показують, що ММАЕ є субстратом Р-глікопротеїну.

Біотрансформація

Невелика частка сполуки ММАЕ вивільняється з енфортумабу ведотину і метаболізується. Дані *in vitro* показують, що метаболізм ММАЕ відбувається головним чином шляхом окислення СУР3А4.

Елімінація

Середній кліренс АСД і некон'югованої сполуки ММАЕ у пацієнтів становив 0,11 л/год і 2,11 л/год відповідно. Елімінація АСД показала наявність багатоекспоненціального зниження з періодом напіввиведення 3,6 доби.

Елімінація ММАЕ була обмежена швидкістю вивільнення цієї сполуки з енфортумабу ведотину. Елімінація сполуки ММАЕ показала наявність багатоекспоненціального зниження з періодом напіввиведення 2,6 доби.

Виведення

Виведення ММАЕ відбувається переважно з фекаліями та меншою часткою з сечею. Після одноразової дози іншого засобу АСД, який містив сполуку ММАЕ, приблизно 24 % загальної кількості введеної сполуки ММАЕ виявлялося в калі та сечі у незміненому вигляді протягом 1 тижня. Більшість виділеної сполуки ММАЕ виводилася з фекаліями (72 %). Подібний профіль виведення очікується для ММАЕ після застосування енфортумабу ведотину.

Фармакокінетичні властивості препарату у пацієнтів різних груп

Особливі популяції

Хворі літнього віку

Популяційний фармакокінетичний аналіз показує, що вік [діапазон від 24 до 90 років; 60 % (450/748) > 65 років, 19 % (143/748) > 75 років] практично не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику енфортумабу ведотину.

Раса і стать пацієнта

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу раса [у дослідженнях пацієнти європеїдної раси склали 69 % (519/748), монголоїдної – 21 % (158/748), негроїдної – 1 % (10/748), іншої або невідомої раси – 8 % (61/748)], а також стать пацієнта [73 % (544/748) становили чоловіки] не мають клінічно значущого впливу на показники фармакокінетики енфортумабу ведотину.

Порушення функції нирок

Фармакокінетику АСД та некон'югованої сполуки ММАЕ оцінювали після введення 1,25 мг/кг енфортумабу ведотину пацієнтам із легким (КК > 60–90 мл/хв; n = 272), помірним (КК 30–60 мл/хв; n = 315) та тяжким (КК 15–< 30 мл/хв; n = 25) порушенням функції нирок. Не спостерігалось істотних відмінностей в експозиції (АУС) АСД або некон'югованої сполуки ММАЕ у пацієнтів з легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Енфортумабу ведотин не оцінювався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (КК < 15 мл/хв).

Порушення функції печінки

На підставі аналізу популяційної фармакокінетики з використанням даних клінічних випробувань за участю пацієнтів з метастатичним УС (уротеліальним раком) не було виявлено суттєвих відмінностей в експозиції АСД, проте спостерігалось збільшення показника АУС некон'югованої сполуки ММАЕ на 37 % у пацієнтів із легким ураженням печінки (загальний білірубін від 1 до 1,5 × ВМН і показник АСТ будь-який або загальний білірубін ≤ ВМН і АСТ > ВМН, n = 65) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Енфортумабу ведотин досліджувався лише за участю обмеженої кількості пацієнтів із помірним порушенням функції печінки (n = 3) і не оцінювався у пацієнтів із тяжким

порушенням функції печінки. Вплив помірної або тяжкої печінкової недостатності (загальний білірубін $> 1,5 \times \text{ВМН}$ і АСТ будь-який) або трансплантації печінки на фармакокінетику АСД або некон'югованої сполуки ММАЕ невідомий.

Прогностичне фармакокінетичне моделювання на основі даних фізіології (РВРК)

Очікується, що одночасне застосування енфортумабу ведотину з кетоконазолом (комбінований Р-гр і потужний інгібітор СYP3A) незначно збільшує експозицію некон'югованої сполуки ММАЕ, показники C_{max} і АСД без зміни експозиції АСД.

Передбачається, що одночасне застосування енфортумабу ведотину з рифампіном (комбінований Р-гр і потужний індуктор СYP3A) знижує показники C_{max} і АСД некон'югованої сполуки ММАЕ з помірним ефектом без зміни експозиції АСД. Повний вплив рифампіну на показник C_{max} сполуки ММАЕ може бути недооцінений у моделі РВРК.

Одночасне застосування енфортумабу ведотину, за прогнозами, не впливає на вплив мідазоламу (чутливого субстрату СYP3A). Дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини показали, що сполука ММАЕ інгібує СYP3A4/5, але не інгібує інші ізоформи СYP450. Сполука ММАЕ не індукує основні ферменти СYP450 у гепатоцитах людини.

Дослідження *in vitro*

Дослідження *in vitro* свідчать, що сполука ММАЕ є субстратом, а не інгібітором ефлюксного транспортера Р-глікопротеїну (Р-гр). Дослідження *in vitro* показали, що ММАЕ не є субстратом білка резистентності раку молочної залози (BCRP), білка 2, пов'язаного з множинною резистентністю (MRP2), поліпептиду 1В1 або 1В3, що транспортує органічні аніони (OATP1В1 або OATP1В3), транспортера органічних катіонів 2 (OCT2) або переносника органічних аніонів 1 або 3 (OAT1 або OAT3). Сполука ММАЕ не була визначена як інгібітор насоса виведення жовчних солей (BSEP), Р-гр, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1В1 або OATP1В3 у клінічно значущих концентраціях.

Клінічні характеристики.

Показання.

Падцев як монотерапія показаний для лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком, які раніше отримували хіміотерапію на основі препаратів, що містять платину, та інгібітор програмованої смерті рецептора-1 або інгібітор програмованої смерті ліганду-1.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційні дослідження взаємодії лікарських засобів з енфортумабу ведотином не проводилися. Одночасне застосування енфортумабу ведотину та лікарських засобів, що метаболізуються за участю СYP3A4 (субстрати), практично не має клінічно значущого ризику індукції фармакокінетичних взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на дію енфортумабу ведотину

Інгібітори, субстрати або індуктори СYP3A4

На підставі фізіологічно обґрунтованого фармакокінетичного моделювання (РВРК) очікується, що одночасне застосування енфортумабу ведотину з кетоконазолом (комбінований Р-гр і потужний інгібітор СYP3A) незначно збільшує експозицію некон'югованої сполуки ММАЕ, показники C_{max} і АСД без зміни експозиції АСД. Рекомендується дотримуватися обережності у разі одночасного лікування інгібіторами

CYP3A4. Пацієнти, які одночасно отримують потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад боцепревір, кларитроміцин, кобіцистат, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, позаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, телітроміцин, вориконазол), мають перебувати під більш ретельним наглядом щодо появи ознак токсичності.

Не передбачається, що некон'югована сполука ММАЕ змінює показники AUC супутніх лікарських засобів, які є субстратами CYP3A4 (наприклад мідазоламу).

Потужні індуктори CYP3A4 (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, звіробій [*Hypericum perforatum*]) можуть зменшити експозицію некон'югованої сполуки ММАЕ з помірним ефектом.

Особливості застосування.

Відстеження (документування) терапії

Щоб покращити відстеження біологічних лікарських засобів, назву та номер серії лікарського засобу, що вводиться хворому, слід чітко записати.

Шкірні реакції

Шкірні реакції пов'язані з енфортумабу ведотином внаслідок зв'язування енфортумабу ведотину з нектином-4, що експресується в шкірі. Лихоманка або грипоподібні симптоми можуть бути першою ознакою серйозної шкірної реакції, тому за станом пацієнтів слід спостерігати, якщо виникають вказані розлади.

Повідомлялося про шкірні реакції легкого та середнього ступеня тяжкості, переважно макулопапульозний висип (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів, які отримували енфортумабу ведотин, також спостерігалися тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи SJS та TEN, із летальними наслідками, переважно протягом першого циклу лікування. У клінічних випробуваннях середній час до виникнення тяжких шкірних реакцій становив 0,6 місяця (діапазон від 0,1 до 6,4).

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом, починаючи з першого циклу і протягом усього курсу лікування, для виявлення шкірних реакцій. Для шкірних реакцій від легкого до середнього ступеня тяжкості можна розглянути відповідне лікування, наприклад застосування місцевих кортикостероїдів та антигістамінних препаратів. При підозрі на SJS або TEN або у разі появи бульозних уражень слід негайно припинити терапію та направити пацієнта до відділення спеціалізованої допомоги; гістологічне підтвердження, включаючи розгляд результатів кількох біопсій, має вирішальне значення для раннього розпізнавання вказаних ускладнень, оскільки діагностика та надання допомоги можуть покращити прогноз. Слід назавжди припинити прийом лікарського засобу Падцев у разі підтвердженого діагнозу SJS або TEN 4-го ступеня або повторних тяжких шкірних реакцій. При розладах з боку шкіри 2-го ступеня, 2-го ступеня з лихоманкою або при шкірних реакціях 3-го ступеня лікування слід призупинити до досягнення ≤ 1 ступеня та розглянути питання про направлення до відділення спеціалізованої медичної допомоги. Лікування слід відновити з тим самим рівнем дози або розглянути можливість зменшення дози на один рівень (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пневмоніт/ІЗЛ

У пацієнтів, які отримували лікування енфортумабу ведотином, спостерігався тяжкий, небезпечний для життя або летальний пневмоніт/ІЗЛ (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно слідкувати за станом пацієнтів щодо виникнення ознак і симптомів, що вказують на пневмоніт/ІЗЛ, таких як гіпоксія, кашель, задишка або інтерстиціальні інфільтрати під час рентгенологічних досліджень. Кортикостероїди слід призначати при подіях ≥ 2 ступеня (наприклад, початкова доза 1–2 мг/кг/день преднізону або еквівалент з подальшим зниженням).

Слід призупинити застосування препарату Падцев при пневмонії/ІЗЛ 2-го ступеня або розглянути можливість зменшення дози. При пневмонії/ІЗЛ ≥ 3 ступеня прийом препарату Падцев слід припинити остаточно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гіперглікемія

Гіперглікемія та діабетичний кетоацидоз (ДКА), включаючи летальні випадки, виникали у пацієнтів (з цукровим діабетом або без нього), які отримували енфортумабу ведотин (див. розділ «Побічні реакції»). Гіперглікемія частіше виникала у пацієнтів із наявною гіперглікемією або високим індексом маси тіла (≥ 30 кг/м²). Пацієнти з початковим рівнем HbA_{1c} $\geq 8\%$ були виключені з клінічних випробувань. Рівень глюкози в крові слід контролювати перед введенням дози та періодично протягом курсу лікування за клінічними показаннями у пацієнтів із цукровим діабетом чи гіперглікемією, а також у тих, хто належить до групи ризику розвитку вказаних розладів. Якщо рівень глюкози в крові підвищений $> 13,9$ ммоль/л (> 250 мг/ дл), прийом лікарського засобу Падцев слід припинити, доки рівень глюкози в крові не досягне $\leq 13,9$ ммоль/л (≤ 250 мг/ дл), також провести відповідне лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Периферична нейропатія

При застосуванні енфортумабу ведотину спостерігалася периферична нейропатія, переважно периферична сенсорна нейропатія, включаючи реакції ≥ 3 ступеня (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти з периферичною нейропатією ≥ 2 ступеня були виключені з клінічних випробувань. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів появи або погіршення уже наявної периферичної нейропатії, оскільки таким пацієнтам може бути потрібна відстрочка терапії, зниження дози або припинення лікування енфортумабу ведотином (див. табл. 2). Терапію лікарським засобом Падцев слід остаточно припинити при периферичній нейропатії ≥ 3 ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розлади з боку зору

У пацієнтів, які отримували енфортумабу ведотин, спостерігалися розлади зору, переважно сухість очей (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно уважно спостерігати за пацієнтами щодо розладів з боку очей. Слід розглянути можливість використання зволожуючих засобів («штучних сліз») для профілактики сухості очей та направлення на офтальмологічне обстеження, якщо симптоми з боку очей не зникають або погіршуються.

Екстравазація в місці інфузії

Ураження шкіри та м'яких тканин після введення енфортумабу ведотину спостерігалася при виникненні екстравазації (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно забезпечити належний венозний доступ перед початком введення лікарського засобу Падцев і ретельне спостереження за можливою екстравазацією у місці інфузії під час введення. Якщо відбувається екстравазація, потрібно припинити інфузію та стежити за станом пацієнта щодо виникнення можливих побічних реакцій.

Ембріофетальна токсичність і необхідність контрацепції

Вагітних жінок слід поінформувати про потенційний ризик для плода (див. розділ «Застосування в період вагітності та годування груддю. Фертильність»). Жінкам репродуктивного віку слід порадишити провести тест на вагітність протягом 7 днів до початку лікування енфортумабу ведотином; слід використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 12 місяців після припинення лікування. Чоловікам, які отримують лікування енфортумабу ведотином, рекомендується утриматись від зачаття дитини під час лікування та протягом 9 місяців після останньої дози лікарського засобу Падцев.

Застосування в період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/ Контрацепція у чоловіків і жінок

Жінкам репродуктивного віку рекомендується проводити тест на вагітність протягом 7 днів до початку лікування. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 12 місяців після припинення лікування. Чоловікам, які отримують лікування енфортумабу ведотином, рекомендується утриматись від зачаття дитини під час лікування та протягом 9 місяців після останньої дози лікарського засобу Падцев.

Вагітність

Падцев може завдати шкоди плоду при введенні вагітним жінкам, що було встановлено на основі результатів досліджень на тваринах. Дослідження ембріофетального розвитку на самках щурів показали, що внутрішньовенне введення енфортумабу ведотину призводило до зменшення кількості життєздатних плодів, зменшення розміру плаценти та збільшення ранньої резорбції. Падцев не рекомендується вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективну контрацепцію.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи енфортумабу ведотин виділяється з грудним молоком. Не можна виключити ризик для дітей, яких годують груддю. Грудне вигодовування слід припинити під час лікування препаратом Падцев і принаймні протягом 6 місяців після прийому останньої дози.

Фертильність

У щурів повторне введення доз енфортумабу ведотину призводить до токсичного впливу на яєчки і може змінити фертильність самців. Було показано, що сполука ММАЕ має анеугенні властивості. Тому чоловікам, які планують отримати лікування цим лікарським засобом, перед лікуванням рекомендується заморожувати та зберігати зразки сперми. Немає достовірних даних щодо впливу лікарського засобу Падцев на фертильність людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Падцев практично не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапія лікарським засобом Падцев повинна розпочинатися та контролюватись лікарем, який має досвід застосування протипухлинної терапії. До початку лікування слід забезпечити належний венозний доступ (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування

Рекомендована доза енфортумабу ведотину становить 1,25 мг/кг (до максимуму 125 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 100 кг) у вигляді внутрішньовенних інфузій протягом 30 хвилин у дні 1, 8 та 15 28-денного циклу до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності.

Таблиця 2. Рекомендоване зниження дози при появі побічних реакцій

	Рівень дози
Початкова доза	1,25 мг/кг (до 125 мг)
Перше зниження дози	1,0 мг/кг (до 100 мг)
Друге зниження дози	0,75 мг/кг (до 75 мг)
Третє зниження дози	0,5 мг/кг (до 50 мг)

Коригування дози

Таблиця 3. Переривання курсу, зниження дози та припинення терапії у пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком

Небажані реакції	Серйозність*	Коригування дози*
Реакції з боку шкіри	Підозрюваний синдром Стівенса – Джонсона (SJS) або токсичний епідермальний некроліз (TEN) чи бульозні ураження	Негайна відміна препарату, забезпечення спеціалізованої допомоги та догляду
	Підтверджений SJS або TEN; 4 ступінь або повторно 3 ступінь	Припинити застосування препарату назавжди.
	Розлади 2 ступеня, 2 ступеня з лихоманкою, 3 ступеня	<ul style="list-style-type: none"> • Призупинити терапію, до рівня ≤ 1 • Слід розглянути можливість направлення хворого до відділення спеціалізованої допомоги • Відновити терапію з тим самим рівнем дози або розглянути можливість зменшення дози на один рівень (див. таблицю 2)
Гіперглікемія	Рівень глюкози в крові $> 13,9$ ммоль/л (> 250 мг/ дл)	<ul style="list-style-type: none"> • Призупинити до нормалізації рівня глюкози (покращення) до $\leq 13,9$ ммоль/л (≤ 250 мг/ дл) • Відновити лікування при тому самому рівні дози
Пневмоніт/ Інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ)	Ступінь 2	<ul style="list-style-type: none"> • Призупинити до рівня ≤ 1, потім відновити у тій самій дозі або розглянути можливість зменшення дози на один рівень дози (див. таблицю 2)
	Ступінь ≥ 3	Припинити застосування препарату назавжди
Периферійна невропатія	Ступінь 2	<ul style="list-style-type: none"> • Призупинити терапію до рівня ≤ 1 • При першому виникненні слід відновити лікування з тим самим рівнем дози • При повторенні – призупинити терапію до рівня ≤ 1, потім відновити лікування, зменшивши дозу на один рівень (див. таблицю 2)
	Ступінь ≥ 3	Припинити застосування препарату назавжди

* Токсичність класифікувалася відповідно до Загальних термінологічних критеріїв Національного інституту раку для побічних явищ, версія 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), де 1 ступінь — легкий, 2 — помірний, 3 — серйозний, а 4 — загрозливий для життя.

Особливі популяції

Хворі літнього віку

Корекція дози для цих пацієнтів (≥ 65 років) не потрібна (див. розділ «Фармакокінетичні властивості препарату у пацієнтів різних груп. Особливі популяції»).

Порушення функції нирок

Пацієнтам із легким [кліренс креатиніну (КК) > 60 – 90 мл/мл] помірним (КК 30 – 60 мл/хв) або тяжким (КК 15 – < 30 мл/хв) порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Енфортумабу ведотин не оцінювався у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (КК < 15 мл/хв) (див. розділ «Фармакокінетичні властивості препарату у пацієнтів різних груп. Особливі популяції»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам із легким порушенням функції печінки (загальний білірубін від 1 до $1,5 \times$ верхньої межі норми (ВМН) і рівень АСТ будь-який або загальний білірубін \leq ВМН і АСТ $>$ ВМН) корекція дози не потрібна. Енфортумабу ведотин оцінювали лише в обмеженій популяції пацієнтів із помірним порушенням функції печінки та не оцінювали у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакокінетичні властивості препарату у пацієнтів різних груп. Особливі популяції»).

Спосіб застосування

Падцев призначений для внутрішньовенного застосування. Рекомендовану дозу слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин. Енфортумабу ведотин не можна вводити у вигляді внутрішньовенної або болюсної ін'єкції.

Інструкція з приготування розчину та введення лікарського засобу

Відновлення (розведення) в одnodозовому флаконі

1. Дотримуйтесь процедур належного поводження з протипухлинними (цитостатичними) лікарськими засобами та їх утилізації.
2. Використовуйте відповідну асептичну техніку для відновлення (розчинення) та приготування дозованих розчинів.
3. Розрахуйте рекомендовану дозу на основі маси тіла пацієнта, щоб визначити кількість необхідних флаконів, з урахуванням дозованих форм (20 мг або 30 мг)
4. Розчиніть вміст кожного флакона, як зазначено нижче, спрямовуючи струмінь стерильної води для ін'єкцій уздовж стінок флакона, а не безпосередньо на ліофілізований порошок, якщо можливо:
 - а) флакон 20 мг: додайте 2,3 мл стерильної води для ін'єкцій, отримуючи розчин 10 мг/мл енфортумабу ведотину;
 - б) флакон 30 мг: додайте 3,3 мл стерильної води для ін'єкцій, отримуючи розчин 10 мг/мл енфортумабу ведотину.
5. Повільно покрутіть кожен флакон, доки вміст повністю не розчиниться. Дайте відновленому препарату відстоятися принаймні 1 хвилину, поки бульбашки не зникнуть. Не струшуйте флакон.
6. Візуально перевірте розчин на наявність твердих часток і зміну кольору. Відновлений розчин має бути прозорим або злегка опалесцентним, безбарвним або світло-жовтим і не містити видимих часток. Утилізуйте будь-які флакони з препаратом, що містить видимі частинки або змінив колір.

Розведення в інфузійному пакеті (флаконі)

7. Відберіть розраховану дозу відновленого розчину з флакону(-ів) і перемістіть в інфузійний пакет.
8. Розведіть енфортумабу ведотин розчином декстрози 50 мг/мл (5 %), натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або розчином Рінгера лактату для ін'єкцій. Інфузійний мішок (флакон) має містити

достатній об'єм розчинника для досягнення номінальної кінцевої концентрації (від 0,3 мг/мл до 4 мг/мл енфортумабу ведотину).

Розведений дозований розчин енфортумабу ведотину сумісний з пакетами для внутрішньовенних інфузій з полівінілхлориду (ПВХ), етилвінілацетату, поліолефіну, такого як поліпропілен (PP), або з 4 флаконами для внутрішньовенних інфузій з поліетилену (PE), модифікованого поліетилентерефталату гліколю, а також з інфузійними наборами з ПВХ з пластифікатором (біс(2-етилгексил) фталат (DEHP) або трис(2-етилгексил) тримелітат (TOTM)), PE та з фільтруючими мембранами (розмір пор 0,2–1,2 мкм) з поліефірсульфону, полівінілідену дифториду або на основі змішаних ефірів целюлози.

9. Перемішайте розведений розчин, обережно перевертаючи. Не струшуйте пакет!

10. Перед використанням, візуально перевірте інфузійний мішок (флакон) на наявність твердих часток або зміну кольору. Відновлений розчин має бути прозорим або злегка опалесцентним, безбарвним або світло-жовтим і не містити видимих часток. Не використовуйте пакет (флакон) для інфузій, якщо в ньому є тверді частинки або спостерігається зміна кольору.

11. Утилізуйте будь-яку невикористану частину, що залишилася в однодозових флаконах.

Введення

12. Введіть інфузійний розчин протягом 30 хвилин через внутрішньовенну інфузійну систему. Заборонено вводити як ін'єкцію внутрішньовенно або болюсно.

Не спостерігалось несумісності розчиненого розчину з закритими інфузійними системами з акрилонітрил-бутадієнстиролу (ABS), акрилу, активованого вугілля, етиленпропілендієнового мономера, метакрилатного ABS, полікарбонату, поліізопрену, поліоксиметилену, поліпропілену (PP), силікону, нержавіючої сталі, термопластичного еластомера для відновленого розчину.

13. Не вводьте інші лікарські засоби через ту саму інфузійну лінію.

14. Рекомендується використовувати під час введення поточні фільтри або шприцеві фільтри (розмір пор 0,2–1,2 мкм, рекомендовані матеріали: поліефірсульфон, полівініліден дифторид, змішані ефіри целюлози).

Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Немає даних щодо застосування енфортумабу ведотину дітям за показаннями місцево поширений або метастатичний уротеліальний рак.

Передозування.

Антидоту при передозуванні енфортумабу ведотину немає. У разі передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнта для виявлення побічних реакцій, а також призначати підтримуючу терапію, враховуючи періоди напіввиведення, що становлять 3,6 доби (ADC) та 2,6 доби (MMAE).

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найпоширенішими побічними реакціями на застосування енфортумабу ведотину були алопеція (48,8 %), втомлюваність (46,8 %), зниження апетиту (44,9 %), периферична сенсорна нейропатія (38,7 %), діарея (37,6 %), нудота (36 %), свербіж (33,4 %), дисгевзія (29,9 %), анемія (26,5 %), зниження маси тіла (23,4 %), макулопапульозний висип (22,9 %), сухість

шкіри (21,6 %), блювання (18,4 %), підвищення показника аспартатамінотрансферази (15,3 %), гіперглікемія (13,1 %), сухість очей (12,8 %), підвищення показника аланінамінотрансферази (12,1 %) та висип (10,4 %).

Найчастішими серйозними побічними реакціями були діарея (2 %) та гіперглікемія (2 %). Дев'ять відсотків пацієнтів остаточно припинили прийом енфортумабу ведотину при побічних реакціях; найпоширенішою побічною реакцією ($\geq 2\%$), що призвела до припинення курсу терапії, була периферична сенсорна нейропатія (4 %). Побічні реакції, що призвели до припинення прийому препарату, спостерігалися у 44 % пацієнтів; найпоширенішими побічними реакціями ($\geq 2\%$), що призвели до припинення курсу терапії, були периферична сенсорна нейропатія (15 %), втомлюваність (7 %), макуло-папульозний висип (4 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (4 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (4 %), анемія (3 %), діарея (3 %) і гіперглікемія (3 %). Тридцять відсотків пацієнтів потребували зменшення дози через побічну реакцію; найпоширенішими побічними реакціями ($\geq 2\%$), що призвели до зниження дози, були периферична сенсорна нейропатія (10 %), втомлюваність (5 %), макуло-папульозний висип (4 %) та зниження апетиту (2 %).

Зведення побічних реакцій у таблиці

Безпека застосування енфортумабу ведотину (як монотерапії) оцінювалась в клінічних випробуваннях за участю 680 пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком, які отримували 1,25 мг/кг у дні 1, 8 та 15 28-денного циклу (див. таблицю 4). Пацієнти одержували енфортумабу ведотин протягом циклу терапії, що мала середню тривалість 4,7 місяця (діапазон від 0,3 до 34,8 місяця).

Побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних випробувань, в цьому розділі класифіковано за показниками частоти. Категорії частоти визначаються таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній підгрупі частоти побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 4. Побічні реакції

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	
Дуже часто	Анемія
Частота невідома ¹	Нейтропенія, фебрильна нейтропенія, знижена кількість нейтрофілів
Розлади обміну речовин і травлення	
Дуже часто	Гіперглікемія, зниження апетиту
Розлади з боку нервової системи	
Дуже часто	Периферична сенсорна нейропатія, дисгевзія
Часто	Периферична нейропатія, периферична моторна нейропатія, периферична сенсомоторна нейропатія, парестезія, гіпестезія, порушення ходи, м'язова слабкість
Нечасто	Демієлінізуюча полінейропатія, поліневропатія, нейротоксичність, моторна дисфункція, дизестезія, атрофія м'язів, невралгія, параліч малогомілкового нерва, втрата чутливості, відчуття печіння шкіри, відчуття печіння
Порушення з боку органів зору	
Дуже часто	Сухість очей
Респіраторні, торакальні та середостінні розлади	
Часто	пневмоніт

Нечасто	інтерстиціальне захворювання легень
Шлунково-кишкові розлади	
Дуже часто	Діарея, блювання, нудота
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже часто	Алопеція, свербіж, висип, макулопапульозний висип, сухість шкіри
Часто	Медикаментозна висипка, відшарування шкіри, кон'юнктивіт, бульозний дерматит, пухирі, стоматит, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, екзема, еритема, еритематозний висип, макулярний висип, папульозний висип, сверблячий висип, везикулярний висип
Нечасто	Генералізований ексфоліативний дерматит, еритема мультиформна, ексфоліативний висип, пемфігоїд, плямисто-везикулярний висип, дерматит, алергічний дерматит, контактний дерматит, попрілості, подразнення шкіри, стазний дерматит, кров'яні пухирі
Частота невідома ¹	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, епідермальний некроз, симетрична інтритригінозна та згинальна екзантема, пов'язана з прийомом лікарського засобу
Загальні розлади та реакції у місці введення	
Дуже часто	Втома
Часто	Екстравазація у місці інфузії
Лабораторні дослідження (показники)	
Дуже часто	Збільшення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, зниження маси тіла

¹ На основі даних глобального постмаркетингового досвіду.

Опис окремих побічних реакцій

Імуногенність

Загалом 590 пацієнтів пройшли тестування на імуногенність до енфортумабу ведотину (1,25 мг/кг); було підтверджено, що 15 пацієнтів мали позитивний результат на початковому рівні на антитіла до лікарського засобу (ADA), а серед пацієнтів, які були негативними на початковому рівні (N = 575), загалом 16 (2,8 %) були позитивними після вихідного рівня (13 тимчасово та 3 стійко).

Через обмежену кількість пацієнтів з антитілами до діючої речовини лікарського засобу Падцев неможливо зробити висновки щодо потенційного впливу імуногенності на ефективність, безпеку застосування та/або фармакокінетику препарату.

Реакції з боку шкіри

У клінічних випробуваннях шкірні реакції спостерігалися у 55 % (375) із 680 пацієнтів, які отримували енфортумабу ведотин у дозі 1,25 мг/кг. Тяжкі шкірні реакції (3 або 4 ступеня) спостерігалися у 13 % (85) пацієнтів, більшість побічних реакцій становили макулопапульозний висип, еритематозний висип, висипання або висипи, пов'язані з прийомом препарату. Середній час до виникнення тяжких шкірних реакцій становив 0,62 місяця (діапазон від 0,1 до 6,4 місяця). Серйозні шкірні реакції спостерігалися у 3,8 % (26) пацієнтів.

У клінічному випробуванні EV-201 (N = 214) у 75 % з усіх пацієнтів, у яких виникли шкірні побічні реакції, спостерігалось повне зникнення їхніх симптомів, а у 14 % — часткове покращення (див. розділ «Особливості застосування»).

Пневмоніт/ІЗЛ

У клінічних дослідженнях пневмоніт виник у 15 (2,2 %), а ІЗЛ — у 2 (0,3 %) із 680 пацієнтів, які отримували енфортумабу ведотин у дозі 1,25 мг/кг. Менше 1 % пацієнтів перенесли тяжкий (3–4 ступеня) пневмоніт або ІЗЛ. Пневмоніт або ІЗЛ призвели до припинення застосування енфортумабу ведотину у 0,1 % і 0,3 % пацієнтів відповідно. Смертельних випадків внаслідок ІЗЛ та пневмоніту не було. Середній час до виникнення пневмоніту або ІЗЛ будь-якого ступеня становив 3,6 місяця (діапазон від 0,8 до 6,0 місяця), а середня тривалість становила 1,4 місяця (діапазон від 0,2 до 27,5 місяця). З 17 пацієнтів, які перенесли пневмоніт або ІЗЛ, у 6 (35,3 %) симптоми зникли.

Гіперглікемія

У клінічних випробуваннях гіперглікемія (рівень глюкози в крові > 13,9 ммоль/л) спостерігалася у 14 % (98) із 680 пацієнтів, які отримували енфортумабу ведотин (1,25 мг/кг). Серйозні побічні реакції, описані як гіперглікемія, виникали у 2,2 % пацієнтів, у 7 % пацієнтів розвинулася тяжка (3–4 ступеня) гіперглікемія, а у 0,3 % пацієнтів були летальні наслідки (по одному у результаті гіперглікемії та діабетичного кетоацидозу як побічних реакцій). Частота гіперглікемії 3–4 ступеня постійно зростала у пацієнтів із вищим індексом маси тіла та у пацієнтів із вищим початковим рівнем гемоглобіну А1С (HbA1c). Середній час до виникнення гіперглікемії становив 0,6 місяця (діапазон від 0,1 до 20,3).

У клінічному випробуванні EV-201 (N = 214) на момент останньої оцінки у 61 % пацієнтів було повне одужання (від наслідків побічних реакцій), а у 19 % пацієнтів спостерігалася часткове покращення (див. розділ «Особливості застосування»).

Периферична нейропатія

У клінічних випробуваннях периферична нейропатія виникала у 52 % (352) із 680 пацієнтів, які отримували енфортумабу ведотин (1,25 мг/кг). Чотири відсотки пацієнтів зазнали тяжкої (3–4 ступеня) периферичної нейропатії, включаючи сенсорні та моторні події. Середній час до появи розладів ≥ 2 ступеня становив 4,6 місяця (діапазон від 0,1 до 15,8).

У клінічному випробуванні EV-201 (N = 214) на момент останньої оцінки у 19 % пацієнтів було повне одужання (від наслідків побічних реакцій), а у 39 % пацієнтів спостерігалася часткове покращення (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку органів зору

У клінічних випробуваннях 30 % пацієнтів відчували сухість очей під час лікування енфортумабу ведотином (1,25 мг/кг). Лікування було перервано у 1,3 % пацієнтів, а у 0,1 % пацієнтів остаточно припинили терапію через сухість очей. Серйозна (3 ступеня) сухість очей спостерігалася лише у 3 пацієнтів (0,4 %). Середній час до появи сухості очей становив 1,7 місяця (діапазон від 0 до 19,1 місяця) (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає можливість контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичних та фармацевтичних працівників, а також пацієнтів або їхніх законних представників просять повідомляти про всі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

Невідкриті флакони (в упаковці)

3 роки.

Відновлений (розведений) розчин у флаконі

З мікробіологічної точки зору, після відновлення у флаконі(-ах) розчин слід негайно ввести до інфузійного пакета (інфузійного флакона). Якщо лікарський засіб не використали негайно,

відповідальність за тривалість та умови зберігання відновленого препарату у флаконі перед використанням несе користувач; зазвичай термін зберігання не повинен перевищувати 24 годин при зберіганні у холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати.

Розведений розчин в інфузійному пакеті (готовий до введення)

З мікробіологічної точки зору, після розведення препарату та введення в інфузійний пакет (інфузійний флакон) розведений розчин у пакеті слід негайно ввести пацієнту.

Якщо лікарський засіб не використали негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання розведеного розчину для введення перед використанням несе користувач; зазвичай термін зберігання не повинен перевищувати 16 годин (включаючи час інфузії) при зберіганні розчину в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати.

Умови зберігання.

Невідкриті флакони (в упаковці)

Зберігати в холодильнику (при температурі від 2 до 8 °С).

Не заморожувати!

Умови зберігання після розчинення та розведення лікарського засобу див. у розділі «Термін придатності».

Несумісність.

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

20 мг або 30 мг порошку для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій у флаконі. По 1 флакону в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія /Astellas Ireland Co. Ltd, Ireland.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кіллорглін, Ко. Керрі, V93 FC86, Ірландія / Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland.

Заявник.

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди /Astellas Pharma Europe B.V., the Netherlands.

Місце знаходження заявника. Сильвіусвег, 62, 2333 ВЕ Лейден, Нідерланди / Sylviusweg, 62, 2333 VE Leiden, the Netherlands.