

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Padcev 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Padcev 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Padcev 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține enfortumab vedotin 20 mg.

Padcev 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține enfortumab vedotin 30 mg.

După reconstituire fiecare ml de soluție conține enfortumab vedotin 10 mg.

Enfortumab vedotin este format dintr-un anticorp tip IgG1 kappa integral umanizat, conjugat cu agentul antimicrotubular monometil auristatin E (MMAE) printr-o legătură proteazo-clivabilă de maleimidocaproil valin-citrulină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Padcev, în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină.

Padcev administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Padcev trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice. Înainte de inițierea tratamentului trebuie asigurat abord venos adecvat (vezi pct. 4.4).

Doze

În monoterapie, doza recomandată de enfortumab vedotin este de 1,25 mg/kg (până la maxim 125 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg), administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 30 de minute în Zilele 1, 8 și 15 dintrun ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau până la un nivel inacceptabil de toxicitate.

Atunci când se administrează în asociere cu pembrolizumab, doza recomandată de enfortumab vedotin este de 1,25 mg/kg (până la maxim 125 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg), administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 30 de minute în Zilele 1 și 8 din fiecare ciclu de 3 săptămâni (21 zile), până la progresia bolii sau până la un nivel inacceptabil de toxicitate. Doza recomandată de pembrolizumab este fie de 200 mg la fiecare 3 săptămâni, fie de 400 mg la fiecare 6 săptămâni, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute. Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab după enfortumab vedotin atunci când acestea se administrează în aceeași zi. Consultați RCP pembrolizumab pentru informații suplimentare privind dozele de pembrolizumab.

Tabelul 1. Reducerea dozei recomandate de enfortumab vedotin în cazul apariției reacțiilor adverse

	Nivelul dozei
Doza de inițiere	1,25 mg/kg până la 125 mg
Prima reducere a dozei	1,0 mg/kg până la 100 mg
A doua reducere a dozei	0,75 mg/kg până la 75 mg
A treia reducere a dozei	0,5 mg/kg până la 50 mg

Ajustări ale dozei

Tabelul 2. Întreruperea administrării, reducerea dozei sau oprirea administrării de enfortumab vedotin la pacienți cu cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat

Reacția adversă	Severitate*	Modificarea dozei*
Reacții cutanate	Suspiciune de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) sau leziuni buloase	Se întrerupe imediat tratamentul și se trimite pacientul la un medic specialist.
	SSJ sau NET confirmate; gradul 4 sau gradul 3 recurent	Se întrerupe permanent administrarea.

	Gradul 2 agravat Gradul 2 cu febră Gradul 3	- Se întrerupe administrarea până la atingerea gradului ≤ 1. - Trebuie luată în considerare trimiterea la un medic specialist. - Se continuă cu aceeași doză sau se ia în considerare reducerea dozei cu un nivel de doză (vezi Tabelul 1).
Hiperglicemie	Glicemie > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	- Se întrerupe administrarea până când hiperglicemia se ameliorează până la $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). - Se reia tratamentul cu aceeași doză.
Pneumonită/ boală pulmonară interstițială (BPI)	Gradul 2	Se întrerupe administrarea până la atingerea gradului ≤ 1, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză sau se ia în considerare reducerea dozei cu un nivel de doză (vezi Tabelul 1).
	Gradul ≥ 3	Se oprește permanent administrarea.
Neuropatie periferică	Gradul 2	- Se întrerupe administrarea până la atingerea gradului ≤ 1. - Pentru prima apariție, se reia tratamentul cu aceeași doză. - În caz de recurență, se întrerupe tratamentul până la atingerea gradului ≤ 1, apoi se reia tratamentul reducând doza cu un nivel al dozei (vezi Tabelul 1).
	Gradul ≥ 3	Se oprește permanent administrarea.

*Toxicitatea a fost evaluată conform criteriilor aferente evenimentelor adverse stabilite conform terminologiei comune a Institutului Național pentru Cancer versiunea 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), unde gradul 1 reprezintă o formă ușoară, gradul 2 reprezintă o formă moderată, gradul 3 reprezintă o formă severă și gradul 4 reprezintă o formă care pune viața în pericol.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) > 60–90 ml/min], moderată (Cl_{Cr} 30–60 ml/min) sau severă (Cl_{Cr} 15–<30 ml/min). Enfortumab vedotin nu a fost evaluat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (Cl_{Cr} > 15 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară [valoarea bilirubinemiei totale cuprinsă între 1 și $1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și orice valoare a AST sau valoarea totală a bilirubinemiei $\leq$ LSN și AST $>$ LSN]. Enfortumab vedotin a fost evaluat numai la un număr limitat de pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă. Este de așteptat ca insuficiența hepatică să crească expunerea la MMAE (medicament citotoxic); prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților, în vederea identificării eventualelor reacții adverse. Din cauza numărului redus de date la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Utilizarea enfortumab vedotin nu este relevantă la copii și adolescenți pentru indicația de cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat.

Mod de administrare

Padcev este indicat pentru administrare intravenoasă. Doza recomandată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute. Enfortumab vedotin nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau prin injectare în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacțiile cutanate

Reacțiile cutanate sunt asociate cu enfortumab vedotin ca urmare a legăturii dintre enfortumab vedotin cu nectina-4, exprimată la nivel cutanat. Febra sau simptomele asemănătoare gripei pot fi primul semn al unei reacții cutanate severe, iar pacienții trebuie supravegheați, dacă acest lucru se întâmplă.

Au fost raportate reacții cutanate ușoare până la moderate, în special erupții maculopapulare la enfortumab vedotin. Reacțiile cutanate au apărut cu frecvență mai mare atunci când enfortumab vedotin a fost administrat în asociere cu pembrolizumab, comparativ cu enfortumab vedotin administrat în monoterapie (vezi pct. 4.8). De asemenea, au apărut și reacții adverse cutanate severe, inclusiv SSJ și NET, cu rezultat letal, la pacienții cărora li s-a administrat enfortumab vedotin, în special în timpul primului ciclu de tratament.

Pacienții trebuie monitorizați începând cu primul ciclu de tratament și pe parcursul întregului tratament pentru a identifica reacțiile cutanate. Se poate lua în considerare administrarea unui tratament adecvat, cum ar fi corticosteroizi topici și antihistaminice, pentru reacțiile cutanate ușoare până la moderate. Pentru SSJ sau NET suspectate sau în cazul apariției leziunilor buloase, se întrerupe imediat tratamentul și se trimite pacientul la un medic specialist; confirmarea histologică, incluzând posibile biopsii multiple, este critică pentru recunoașterea precoce, deoarece diagnosticarea și intervenția pot îmbunătăți prognosticul. Se oprește permanent tratamentul cu Padcev în caz de SSJ sau NET confirmate, de gradul 4 sau reacții cutanate recurente de gradul 3. Pentru reacțiile cutanate de gradul 2 agravate, gradul 2 cu febră sau gradul 3, tratamentul trebuie întrerupt până la atingerea gradului ≤ 1 și trebuie luată în considerare trimiterea pacientului la un medic specialist. Tratamentul trebuie reluat la același nivel al dozei sau se va lua în considerare reducerea dozei cu un nivel (vezi pct. 4.2).

Pneumonită/BPI

Pneumonită/BPI severe, care pun viața în pericol sau letale au apărut la pacienții cărora li s-a administrat enfortumab vedotin. Incidența pneumonitei/BPI, inclusiv a evenimentelor severe, a apărut cu o frecvență mai mare atunci când enfortumab vedotin a fost administrat în asociere cu pembrolizumab, comparativ cu enfortumab vedotin în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Se monitorizează pacienții pentru depistarea semnelor și simptomelor care indică pneumonita/BPI, cum sunt hipoxie, tuse, dispnee sau infiltrații interstițiale la examinările radiologice. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (de exemplu, doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia).

Se întrerupe administrarea Padcev pentru pneumonita/BPI de gradul 2 și se ia în considerare reducerea dozei. Se oprește permanent tratamentul cu Padcev în caz de pneumonită/BPI de gradul ≥ 3 (vezi pct. 4.2).

Hiperglicemia

S-au observat cazuri de hiperglicemie și cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv evenimente letale, la pacienții cu și fără diabet zaharat pre-existent, cărora li s-a administrat tratament cu enfortumab vedotin (vezi pct. 4.8). Hiperglicemia a apărut mai frecvent la pacienții cu hiperglicemie pre-existentă sau cu un indice de masă corporală mare ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pacienții cu o valoare inițială a hemoglobinei A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ au fost excluși din studiile clinice. Valorile glucozei din sânge trebuie monitorizate înaintea administrării dozei și periodic pe parcursul tratamentului, astfel cum este indicat din punct de vedere clinic la pacienții care au sau care prezintă risc de diabet zaharat sau hiperglicemie. Dacă valorile glucozei din sânge sunt mari $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), tratamentul cu Padcev trebuie întrerupt până când valoarea glucozei din sânge ajunge la $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) și este instituit tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2).

Infecții grave

Au fost raportate infecții grave precum sepsis sau pneumonie (care poate evolua cu deces) la pacienții cărora li s-a administrat Padcev. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru apariția unor posibile infecții grave.

Neuropatia periferică

Au apărut cazuri de neuropatie periferică, predominant neuropatie periferică senzitivă, în timpul tratamentului cu enfortumab vedotin, inclusiv reacții de gradul ≥ 3 (vezi pct. 4.8). Pacienții cu neuropatie periferică de gradul ≥ 2 preexistentă au fost excluși din studiile clinice. Pacienții trebuie

monitorizați pentru depistarea simptomelor noi sau de agravare a neuropatiei periferice, deoarece acești pacienți pot necesita amânarea administrării, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu enfortumab vedotin (vezi Tabelul 1). Tratamentul cu Padcev trebuie oprit permanent în cazul neuropatiei periferice de gradul ≥ 3 (vezi pct. 4.2).

Tulburările oculare

Au apărut tulburări oculare, în special xeroftalmie, la pacienții tratați cu enfortumab vedotin (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării tulburărilor oculare. Se va lua în considerare tratamentul cu lacrimi artificiale pentru prevenirea xeroftalmiei și trimiterea pacientului la un consult oftalmologic, în cazul în care simptomele nu se ameliorează sau se agravează.

Extravazarea la locul administrării perfuziei

S-au observat leziuni cutanate sau ale țesutului moale după administrarea de enfortumab vedotin, atunci când a apărut extravazarea (vezi pct. 4.8). Înainte de administrarea Padcev trebuie asigurat un abord venos adecvat și, în timpul utilizării, pacientul trebuie monitorizat pentru apariția extravazării la nivelul locului de administrare a perfuziei. Dacă apare extravazarea, se oprește perfuzia și se monitorizează pacientul pentru apariția reacțiilor adverse.

Toxicitatea embrio-fetală și contracepția

Femeile gravide trebuie informate cu privire la potențialele riscuri asupra fătului (vezi pct. 4.6 și 5.3). Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande efectuarea unui test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu enfortumab vedotin, să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după încheierea tratamentului. Se recomandă bărbaților cărora li se administrează enfortumab vedotin să nu conceapă copii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de Padcev.

Pachetul de informații pentru pacient

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile asociate terapiei cu Padcev, inclusiv ale terapiei în asociere cu pembrolizumab. Pacientului trebuie să i se furnizeze prospectul cu informații pentru pacient și cardul pacientului împreună pentru fiecare prescripție medicală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunea enfortumab vedotin cu alte medicamente. Administrarea enfortumab vedotin concomitent cu medicamente metabolizate de CYP3A4 (substraturi) nu prezintă un risc relevant din punct de vedere clinic de a induce interacțiuni farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Efectele altor medicamente asupra enfortumab vedotin

Inhibitori, substraturi sau inductori ai CYP3A4

Conform modelului farmacocinetic cu bază fiziologică (PBPK), se preconizează că utilizarea concomitentă de enfortumab vedotin cu ketoconazol (un inhibitor combinat și puternic al P-gp și CYP3A) va crește într-o mică măsură expunerea la C_{max} și ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a MMAE neconjugat, fără nicio modificare a expunerii la ADC. Se

recomandă să se ia măsuri de precauție în cazul în care tratamentul este administrat concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) trebuie monitorizați mai îndeaproape, pentru a observa eventualele semne de toxicitate.

Nu se preconizează că MMAE neconjugat va afecta valoarea ASC a medicamentelor administrate concomitent care constituie substraturi ale CYP3A4 (de exemplu, midazolam).

Inductorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, sunătoare [*Hypericum perforatum*]) pot scădea în mod moderat expunerea la MMAE neconjugat (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Se recomandă efectuarea de teste de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului la femeile cu potențial reproductiv. Femeilor cu potențial reproductiv trebuie să li se recomande utilizarea de măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului. Se recomandă bărbaților cărora li se administrează enfortumab vedotin să nu conceapă copii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de Padcev.

Sarcina

Pe baza rezultatelor identificate în urma studiilor la animale, s-a determinat că Padcev poate afecta fătul atunci când este administrat femeilor gravide. Studiile privind dezvoltarea embrio-fetală efectuate la femele de șobolan au arătat că administrarea intravenoasă de enfortumab vedotin a dus la scăderea numărului de fetuși viabili, la reducerea dimensiunilor puilor și la creșterea numărului de resorbții precoce (vezi pct. 5.3). Padcev nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă enfortumab vedotin se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copiii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Padcev și timp de cel puțin 6 luni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

La șobolan, administrarea unor doze repetate de enfortumab vedotin a determinat toxicitate testiculară și poate afecta fertilitatea masculilor. S-a demonstrat că MMAE are proprietăți aneugenice (vezi pct. 5.3). Prin urmare, se recomandă ca bărbații cărora li se administrează acest medicament să opteze pentru recoltarea de probe de spermă pentru congelare și depozitare, înainte de începerea tratamentului. Nu există informații referitoare la efectul pe care Padcev îl are asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Padcev nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Enfortumab vedotin administrat în monoterapie

Siguranța enfortumab vedotin administrat în monoterapie a fost evaluată la 793 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de enfortumab vedotin 1,25 mg/kg în cadrul a două studii de fază 1 (EV-101 și EV-102), a trei studii de fază 2 (EV-103, EV-201 și EV-203) și a unui studiu de fază 3 (EV-301) (vezi Tabelul 3). Pacienții au fost expuși la enfortumab vedotin pentru o durată mediană de 4,7 luni (interval: 0,3 până la 55,7 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse la enfortumab vedotin au fost alopecia (47,7%), apetitul alimentar scăzut (47,2%), fatigabilitatea (46,8%), diareea (39,1%), neuropatia periferică senzitivă (38,5%), greața (37,8%), pruritul (33,4%), disgeuzia (30,4%), anemia (29,1%), scăderea în greutate (25,2%), erupția maculopapulară (23,6%), xerodermia (21,8%), vărsăturile (18,7%), creșterea concentrațiilor plasmatiche ale aspartataminotransferazei (17%), hiperglicemia, (14,9%), xeroftalmia (12,7%), creșterea concentrațiilor plasmatiche ale alaninaminotransferazei (12,7%) și erupțiile cutanate (11,6%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 2\%$) au fost diareea (2,1%) și hiperglicemia (2,1%). Douăzeci și unu la sută dintre pacienți au întrerupt permanent tratamentul cu enfortumab vedotin din cauza reacțiilor adverse; cea mai frecventă reacție adversă ($\geq 2\%$) care a dus la întreruperea administrării dozei a fost neuropatia periferică senzitivă (4,8%). Reacțiile adverse care au dus la întreruperea administrării dozei au apărut la 62% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la întreruperea administrării dozei au fost neuropatia periferică senzitivă (14,8%), fatigabilitatea (7,4%), erupțiile maculopapulare (4%), creșterea concentrațiilor plasmatiche ale aspartataminotransferazei (3,4%), creșterea concentrațiilor plasmatiche ale alaninaminotransferazei (3,2%), anemia (3,2%), hiperglicemia (3,2%), scăderea numărului de neutrofile (3%), diareea (2,8%), erupțiile cutanate (2,4%) și neuropatia periferică motorie (2,1%). Treizeci și opt la sută dintre pacienți au necesitat reducerea dozei din cauza unei reacții adverse; cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la reducerea dozei au fost neuropatia periferică senzitivă (10,3%), fatigabilitatea (5,3%), erupțiile maculopapulare (4,2%) și apetitul alimentar scăzut (2,1%).

Enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab

Atunci când enfortumab vedotin este administrat în asociere cu pembrolizumab, consultați RCP pembrolizumab înainte de începerea tratamentului.

Siguranța enfortumab vedotin a fost evaluată în asociere cu pembrolizumab la 564 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de enfortumab vedotin 1,25 mg/kg în asociere cu pembrolizumab în cadrul unui studiu de fază 2 (EV-103) și a unui studiu de fază 3 (EV-302) (vezi Tabelul 3). Pacienții au fost expuși la enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab pentru o durată mediană de 9,4 luni (interval: 0,3 până la 34,4 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse la enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab au fost neuropatia periferică senzitivă (53,4%), pruritul (41,1%), fatigabilitatea (40,4%), diareea (39,2%), alopecia (38,5%), erupțiile maculopapulare (36%), scăderea în greutate (36%), apetitul alimentar scăzut (33,9%), greața (28,4%), anemia (25,7%), disgeuzia (24,3%), xerodermia (18,1%), creșterea concentrațiilor plasmatiche ale alaninaminotransferazei (16,8%), hiperglicemia (16,7%), creșterea

concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei (15,4%), xeroftalmia (14,4%), vărsăturile (13,3%), erupțiile maculare (11,3%), hipotiroidia (10,5%) și neutropenia (10,1%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 2\%$) au fost diareea (3%) și pneumonita (2,3%). Treizeci și șase la sută dintre pacienți au întrerupt permanent administrarea enfortumab vedotin din cauza reacțiilor adverse; cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la întrerupere au fost neuropatia periferică senzitivă (12,2%) și erupțiile maculopapulare (2%).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea administrării dozei de enfortumab vedotin au apărut la 72% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la întreruperea administrării dozei au fost neuropatia periferică senzitivă (17%), erupțiile maculopapulare (6,9%), diareea (4,8%), fatigabilitatea (3,7%), pneumonita (3,7%), hiperglicemia (3,4%), neutropenia (3,2%), creșterea concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei (3%), pruritul (2,3%) și anemia (2%).

Reacțiile adverse care au dus la reducerea dozei de enfortumab vedotin au apărut la 42,4% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la reducerea dozei au fost neuropatia periferică senzitivă (9,9%), erupțiile maculopapulare (6,4%), fatigabilitatea (3,2%), diareea (2,3%) și neutropenia (2,1%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice cu enfortumab vedotin administrat în monoterapie sau în asociere cu pembrolizumab, sau raportate din utilizarea după punerea pe piață a enfortumab vedotin sunt enumerate în această secțiune, clasificate după frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Pentru fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse la pacienți cărora li se administrează enfortumab vedotin

	În monoterapie	În combinație cu pembrolizumab
Infecții și infestări		
Frecvente	Sepsis, pneumonie	Sepsis, pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	Anemie	Anemie
Frecvente	Trombocitopenie	Trombocitopenie
Cu frecvență necunoscută ¹	Neutropenie, neutropenie febrilă, scădere a numărului de neutrofile	Neutropenie, neutropenie febrilă, scădere a numărului de neutrofile
Tulburări endocrine		
Foarte frecvente		Hipotiroidie
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	Hiperglicemie, apetit alimentar scăzut	Hiperglicemie, apetit alimentar scăzut
Cu frecvență necunoscută ¹	Cetoacidoză diabetică	Cetoacidoză diabetică
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	Neuropatie periferică senzitivă, disgeuzie	Neuropatie periferică senzitivă, disgeuzie

	În monoterapie	În combinație cu pembrolizumab
Frecvente	Neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzitivo-motorie, parestezie, hipoestezie, tulburări de mers, slăbiciune musculară	Neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzitivo-motorie, parestezie, hipoestezie, tulburări de mers, slăbiciune musculară
Mai puțin frecvente	Polineuropatie demielinizantă, polineuropatie, neurotoxicitate, disfuncție motorie, disestezie, atrofie musculară, nevralgie, paralizie de nerv peronier, deficit senzorial, senzație de arsură la nivel cutanat, senzație de arsură	Neurotoxicitate, disestezie, miastenia gravis, nevralgie, paralizie de nerv peronier, senzație de arsură la nivel cutanat
Tulburări oculare		
Foarte frecvente	Xeroftalmie	Xeroftalmie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente		Pneumonită/BPI ²
Frecvente	Pneumonită/BPI ²	
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	Diaree, vărsături, greață	Diaree, vărsături, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	Alopecie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție maculopapulară, xerodermie	Alopecie, prurit, erupție maculopapulară, xerodermie, erupție maculară
Frecvente	Erupție cutanată indusă de medicament, exfoliere cutanată, conjunctivită, dermatită buloasă, vezicule, stomatită, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, eczemă, eritem, erupție eritematoasă, erupție maculară, erupție papulară, erupție pruriginoasă, erupție veziculară	Erupție cutanată tranzitorie, exfoliere cutanată, conjunctivită, dermatită buloasă, vezicule, stomatită, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, eczemă, eritem, erupție eritematoasă, erupție papulară, erupție pruriginoasă, erupție veziculară, eritem poliform, dermatită
Mai puțin frecvente	Dermatită exfoliativă generalizată, eritem poliform, erupție exfoliativă, pemfigoid, erupție maculo-veziculară, dermatită, dermatită alergică, dermatită de contact, intertrigo, iritație la nivel cutanat, dermatită de stază, vezicule hemoragice	Erupție cutanată indusă de medicament, dermatită exfoliativă generalizată, erupție exfoliativă, pemfigoid, dermatită de contact, intertrigo, iritație la nivel cutanat, dermatită de stază

	În monoterapie	În combinație cu pembrolizumab
Cu frecvență necunoscută ¹	Necroliză epidermică toxică, hiperpigmentare cutanată, modificare a culorii pielii, tulburare de pigmentare, sindrom Stevens-Johnson, necroză epidermică, exantem intertriginos și flexural simetric indus de medicament	Necroliză epidermică toxică, hiperpigmentare cutanată, modificare a culorii pielii, tulburare de pigmentare, sindrom Stevens-Johnson, necroză epidermică, exantem intertriginos și flexural simetric indus de medicament
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Frecvente		Miozită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Fatigabilitate	Fatigabilitate
Frecvente	Extravazare la locul de administrare a perfuziei	Extravazare la locul de administrare a perfuziei
Investigații diagnostice		
Foarte frecvente	Concentrație plasmatică crescută a alaninaminotransferazei, concentrație plasmatică crescută a aspartataminotransferazei, scădere în greutate	Concentrație plasmatică crescută a alaninaminotransferazei, concentrație plasmatică crescută a aspartataminotransferazei, scădere în greutate
Frecvente		Valori crescute ale lipazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Frecvente	Reacții în asociere cu perfuzia	Reacții în asociere cu perfuzia

¹Pe baza experienței după punerea pe piață la nivel global.

²Include: sindrom de detresă respiratorie acută, boală pulmonară autoimună, boală pulmonară mediată imun, boală pulmonară interstițială, opacitate pulmonară, pneumonie în curs de organizare, pneumonită, fibroză pulmonară, toxicitate pulmonară și sarcoidoză.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitate

Un total de 697 pacienți au fost testați pentru imunogenitate la enfortumab vedotin 1,25 mg/kg administrat în monoterapie; 16 pacienți au fost confirmați ca fiind pozitivi la stabilirea valorii inițiale pentru anticorpii anti-medicament (AAM), iar în cazul pacienților cu test negativ în momentul stabilirii valorii inițiale (N = 681), un total de 24 pacienți (3,5%) au prezentat test pozitiv după momentul stabilirii valorii inițiale.

Un total de 490 pacienți au fost testați pentru imunogenitate la enfortumab vedotin după administrarea enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab; 24 pacienți au fost confirmați ca fiind pozitivi la stabilirea valorii inițiale pentru AAM, iar în cazul pacienților cu test negativ în momentul stabilirii valorii inițiale (N = 466), un total de 14 pacienți (3%) au prezentat test pozitiv după momentul stabilirii valorii inițiale. Incidența formării de anticorpi anti-enfortumab vedotin după începerea tratamentului a fost consecventă la evaluarea acestora după începerea administrării de enfortumab vedotin în monoterapie și în asociere cu pembrolizumab.

Din cauza numărului limitat de pacienți cu anticorpi împotriva Padcev, nu s-au putut trage concluzii cu privire la un potențial efect al imunogenității asupra eficacității, siguranței sau farmacocineticii.

Reacții cutanate

În studiile clinice cu enfortumab vedotin în monoterapie, reacțiile cutanate au apărut la 57% (452) dintre cei 793 pacienți tratați cu enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Reacțiile cutanate severe (de gradul 3 sau 4) au apărut la 14% (108) dintre pacienți, iar majoritatea dintre aceste reacții au inclus erupție maculopapulară, stomatită, erupție eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie sau erupție indusă de medicament. Timpul median până la apariția reacțiilor cutanate severe a fost de 0,7 luni (interval: 0,1 până la 8,2 luni). Au apărut reacții cutanate grave la 4,3% (34) dintre pacienți. Dintre pacienții la care au apărut reacții cutanate și au avut date privind evoluția (N = 366), 61% au înregistrat o vindecare completă, 24% au prezentat ameliorare parțială și 15% nu au prezentat nicio ameliorare la momentul ultimei evaluări. Din cei 39% de pacienți cu reacții cutanate reziduale la ultima evaluare, 38% au avut evenimente de grad ≥ 2 .

În studiile clinice cu enfortumab vedotin administrat în asociere cu pembrolizumab, reacțiile cutanate au apărut la 70% (392) dintre cei 564 pacienți, iar majoritatea acestor reacții cutanate au inclus erupții maculopapulare, erupții maculare și erupții papulare. Reacțiile cutanate severe (de gradul 3 sau 4) au apărut la 17% (97) dintre pacienți (gradul 3: 16%, gradul 4: 1%). Timpul median până la apariția reacțiilor cutanate severe a fost de 1,7 luni (interval: 0,1 până la 17,2 luni). Dintre pacienții la care au apărut reacții cutanate și au avut date privind evoluția (N = 391), 59% au înregistrat o vindecare completă, 30% au prezentat ameliorare parțială și 10% nu au prezentat nicio ameliorare la momentul ultimei evaluări. Din cei 41% de pacienți cu reacții cutanate reziduale la ultima evaluare, 27% au avut evenimente de grad ≥ 2 .

Pneumonită/BPI

În studiile clinice cu enfortumab vedotin în monoterapie, pneumonita/BPI a apărut la 26 (3,3%) dintre cei 793 pacienți tratați cu enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Mai puțin de 1% dintre pacienți au prezentat pneumonită/BPI severă (gradul 3 sau 4). Pneumonita/ BPI a dus la întreruperea tratamentului cu enfortumab vedotin la 0,5% dintre pacienți. Nu au existat decese cauzate de pneumonită/BPI.

Timpul median până la debutul pneumonitei/BPI de oricare grad a fost de 2,7 luni (interval: 0,6 până la 6,0 luni) și durată mediană a fost de 1,6 luni (interval: 0,1 până la 43,0 luni). Dintre cei 26 pacienți care au prezentat pneumonită/BPI, 8 (30,8%) au avut remisie a simptomelor.

În studiile clinice cu enfortumab vedotin administrat în asociere cu pembrolizumab, pneumonita/BPI a apărut la 58 (10,3%) dintre cei 564 pacienți. Pneumonita/BPI severă (gradul 3 sau 4) a apărut la 20 pacienți (gradul 3: 3,0%, gradul 4: 0,5%). Pneumonita/BPI a dus la întreruperea tratamentului cu enfortumab vedotin la 2,1% dintre pacienți. Doi pacienți au prezentat un eveniment letal de pneumonită/BPI. Timpul median până la debutul pneumonitei/BPI de orice grad a fost de 4 luni (interval: 0,3 până la 26,2 luni).

Hiperglicemie

În studiile clinice cu enfortumab vedotin în monoterapie, hiperglicemia (valoarea glucozei din sânge > 13,9 mmol/l) a apărut la 17% (133) dintre cei 793 de pacienți tratați cu enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Au apărut evenimente grave de hiperglicemie la 2,5% dintre pacienți. 7% dintre pacienți au dezvoltat hiperglicemie severă (gradul 3 sau 4) și 0,3% dintre pacienți au prezentat evenimente letale, un eveniment de hiperglicemie și un eveniment de cetoacidoză diabetică. Incidența cazurilor de hiperglicemie de gradul 3-4 a crescut considerabil la pacienții cu un indice de masă corporală mai mare și la pacienții cu o valoare inițială mai mare a hemoglobinei A1C (HbA1c). Timpul median până la apariția hiperglicemiei a fost de 0,5 luni (interval: 0 până la 20,3). Dintre pacienții care au prezentat hiperglicemie și au avut date privind evoluția (N = 106), 66% au înregistrat o vindecare completă, 19% au prezentat ameliorare parțială și 15% nu au prezentat nicio ameliorare la momentul ultimei evaluări. Din cei 34% de pacienți cu hiperglicemie reziduală la ultima evaluare, 64% au avut evenimente de grad ≥ 2 .

Neuropatie periferică

În studiile clinice cu enfortumab vedotin în monoterapie, neuropatia periferică a apărut la 53% (422) dintre cei 793 de pacienți tratați cu enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Cinci la sută dintre pacienți au prezentat neuropatie periferică severă (gradul 3 sau 4), inclusiv evenimente de neuropatie senzitivă sau motorie. Timpul median până la apariția neuropatiei periferice de gradul ≥ 2 a fost de 5 luni (interval: 0,1 până la 20,2). Dintre pacienții care au prezentat neuropatie și au avut date privind evoluția (N = 340), 14% au înregistrat o vindecare completă, 46% au prezentat ameliorare parțială și 41% nu au prezentat nicio ameliorare la momentul ultimei evaluări. Din cei 86% de pacienți cu neuropatie reziduală la ultima evaluare, 51% au avut evenimente de grad ≥ 2 .

Tulburări oculare

În studiile clinice cu enfortumab vedotin în monoterapie, 30% dintre pacienți au prezentat xeroftalmie în timpul tratamentului cu enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Tratamentul a fost întrerupt la 1,5% dintre pacienți și la 0,1% dintre pacienți tratamentul a fost oprit definitiv ca urmare a xeroftalmiei. Xeroftalmie severă (gradul 3) a apărut doar la 3 pacienți (0,4%). Timpul median până la apariția xeroftalmiei a fost de 1,7 luni (interval: 0 până la 30,6 luni).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab a fost studiat la 173 pacienți cu vârsta < 65 ani și la 391 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani. În general frecvențele reacțiilor adverse au fost mai mari la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu pacienții cu vârsta < 65, în special reacțiile adverse grave (56,3% și respectiv 35,3%) și reacțiile ≥ Gradul 3 (80,3% și respectiv 64,2%), similar cu cele observate în cazul chimioterapiei folosită ca și comparator.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu enfortumab vedotin. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru observarea reacțiilor adverse și trebuie administrat tratament de suport, după caz, luând în considerare timpul de înjumătățire de 3,6 zile (ADC) și 2,6 zile (MMAE).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți neoplazici, alți agenți neoplazici, anticorpi monoclonali, cod ATC: L01FX13

Mecanism de acțiune

Enfortumab vedotin este un conjugat anticorp-medicament (ADC) care are ca țintă nectina-4, o proteină de adeziune prezentă pe suprafața celulelor canceroase uroteliale. Este compus dintr-un anticorp IgG1 kappa umanizat integral, conjugat cu agentul antimicrotubular monometil auristatin E (MMAE) printr-o legătură de tip proteazo-clivabilă de maleimidocaproil valin-citrulină. Datele non-clinice indică faptul că acțiunea anticancerigenă a enfortumab vedotin este determinată de legătura dintre ADC și celulele care prezintă nectină-4, urmată de internalizarea complexului ADC-nectină-4 și eliberarea MMAE prin clivaj proteolitic. Eliberarea de MMAE destabilizează rețeaua de microtubuli din celulă, ceea ce duce la oprirea ciclului celular, apoptoză și moartea imunogenetică a celulei. MMAE eliberat de celulele vizate de enfortumab vedotin se poate difuza în celulele din apropiere care prezintă niveluri scăzute de nectină-4, ducând la moartea citotoxică a celulei. Asocierea enfortumab vedotin cu inhibitori ai PD-1 duce la o activitate antitumorală crescută, în concordanță cu mecanismele complementare ale citotoxicității celulare induse de MMAE și inducerea imunogenetică a morții celulare, și la regularizarea sporită a funcției imune prin inhibarea PD-1.

Electrofiziologie cardiacă

La doza recomandată de 1,25 mg/kg, enfortumab vedotin nu a prelungit intervalul mediu QTc în nicio măsură relevantă din punct de vedere clinic, pe baza datelor ECG din studiul la care au participat pacienți cu cancer urotelial avansat.

Eficacitate și siguranță clinică

Enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab

Cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat netratat anterior

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Eficacitatea Padcev în asociere cu pembrolizumab a fost evaluată în cadrul studiului EV-302 (KEYNOTE-A39), un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază 3 la care au participat 886 pacienți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior o terapie sistemică pentru boala în stadiu local avansat sau metastazată. Pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă sau pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă după cistectomie au fost incluși în studiu dacă recurența a fost la > 12 luni de la finalizarea terapiei. Pacienții au fost considerați neeligibili pentru cisplatină dacă au avut cel puțin unul dintre următoarele criterii: o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 30-59 ml/min, un scor de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Grupul de Cooperare Oncologică din Est) ≥ 2 , o pierdere a auzului de grad ≥ 2 sau insuficiență cardiacă clasa III conform New York Heart Association (NYHA).

Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab (brațul A), fie gemcitabină și chimioterapie pe bază de platină (cisplatină sau carboplatină) (brațul B). Pacienților din brațul A li s-a administrat enfortumab vedotin 1,25 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 30 de minute în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile, urmat de pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 dintr-un ciclu de 21 de zile, la aproximativ 30 de minute după enfortumab vedotin. Pacienților din brațul B li s-a administrat gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile, cu cisplatină 70 mg/m² sau carboplatină (ASC = 4,5 sau 5 mg/ml/minut în funcție de normele locale) administrată în Ziua 1 dintr-un ciclu de 21 de zile. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii, un nivel inacceptabil de toxicitate sau finalizarea numărului maxim de cicluri de tratament (chimioterapie 6 cicluri; pembrolizumab 35 cicluri; enfortumab vedotin fără număr maxim stabilit).

La pacienții randomizați pentru brațul cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de platină a fost permisă administrarea unei imunoterapii de întreținere (de exemplu, avelumab). Randomizarea a fost stratificată în funcție de eligibilitatea pentru cisplatină (eligibil versus neeligibil), expresia PD-L1 (CPS $\geq$ 10 față de CPS $<$ 10) și prezența metastazelor hepatice (prezente față de absente). Expresia PD-L1 s-a bazat pe kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă au prezentat metastaze SNC active, neuropatie senzitivă sau motorie de grad $\geq$ 2 activă, diabet zaharat necontrolat, definit prin hemoglobină A1C (HbA1c) $\geq$ 8% sau HbA1c $\geq$ 7%, cu simptome de diabet asociate, boală autoimună sau o afecțiune medicală care necesită imunosupresia, pneumonie sau alte forme de boală pulmonară interstițială.

Vârsta mediană a fost de 69 ani (interval: 22 până la 91 ani); 77% dintre pacienți au fost bărbați, iar majoritatea pacienților au fost caucazieni (67%) sau asiatici (22%). Pacienții au avut la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 (49%), 1 (47%) sau 2 (3%). Patruzeci și șapte la sută dintre pacienți au avut o valoare documentată a HbA1c $<$ 5,7% la momentul inițial. La momentul inițial, 95% dintre pacienți aveau cancer urotelial metastazat și 5% aveau cancer urotelial nerezecabil. Șaptezeci și doi la sută dintre pacienți au prezentat metastaze viscerale la momentul inițial, inclusiv 22% cu metastaze hepatice. Optzeci și cinci la sută dintre pacienți aveau histologie de carcinom urotelial (CU), 6% aveau CU cu diferențiere scuamoasă și 2% aveau CU cu alte variante histologice. Patruzeci și șase la sută dintre pacienți nu au fost eligibili pentru cisplatină și 54% au fost eligibili pentru cisplatină la momentul randomizării. Dintre cei 877 pacienți cu țesut pentru care s-a putut evalua expresia PD-L1, 58% dintre pacienți au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS $\geq$ 10, iar 42% au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS $<$ 10. Timpul median de urmărire pentru acest studiu a fost de 17,3 luni (interval: 0,3 până la 37,2 luni).

Indicatorii de măsurare a rezultatelor de eficacitate primare au fost Supraviețuirea Globală (SG) și Supraviețuirea Fără Progresie (SFP), evaluate de BICR conform RECIST v1.1. Indicatorii de măsurare a rezultatelor de eficacitate secundare au inclus Rata de Răspuns Obiectiv (RRO) evaluată de BICR conform RECIST v1.1.

Studiul a arătat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG, SFP și RRO la pacienții randomizați cu enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab, comparativ cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de platină.

Tabelul 4, Figurile 1 și 2 oferă un rezumat al rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul EV-302.

Tabelul 4. Rezultate privind eficacitatea pentru studiul EV-302

Criteriu final	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabină +platină n = 444
Supraviețuire globală		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediană în luni (Î 95%) ^a	31,5 (25,4, -)	16,1 (13,9; 18,3)
Raportul riscului ^b (Î 95%)	0,468 (0,376; 0,582)	
Valoare p bidirecțională ^c	< 0,00001	
Supraviețuirea fără progresie ^d		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediană în luni (Î 95%) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Raportul riscului ^b (Î 95%)	0,450 (0,377; 0,538)	
Valoare p bidirecțională ^c	< 0,00001	
Rata de răspuns obiectiv (RC + RP) ^{d,f}		
RRO confirmat (%) (Î 95%) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Valoare p bidirecțională ^g	< 0,00001	
Durata de răspuns ^{d,f}		
Mediană în luni (Î 95%) ^a	NA (20,2, -)	7,0 (6,2; 10,2)

NA = neatins.

- Bazat pe metoda de transformare complementară log-log (Collett, 1994).
- Bazat pe modelul stratificat COX al riscurilor proporționale. Un raport al riscului < 1 favorizează brațul enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab.
- Bazat pe testul log-rank stratificat.
- Evaluat de BICR folosind RECIST v1.1.
- Bazat pe metoda Clopper-Pearson (Clopper, 1934).
- Include doar pacienții cu boală măsurabilă la momentul inițial (n = 437 pentru enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab, n = 441 pentru gemcitabină plus platină). Durata de răspuns a fost estimată pentru respondenți.
- Bazat pe verificarea prin testul Cochrane-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de expresia PD-L1, eligibilitatea pentru cisplatină și metastazele la nivelul ficatului.

Figura 1. Graficul Kaplan Meier privind supraviețuirea globală, EV-302

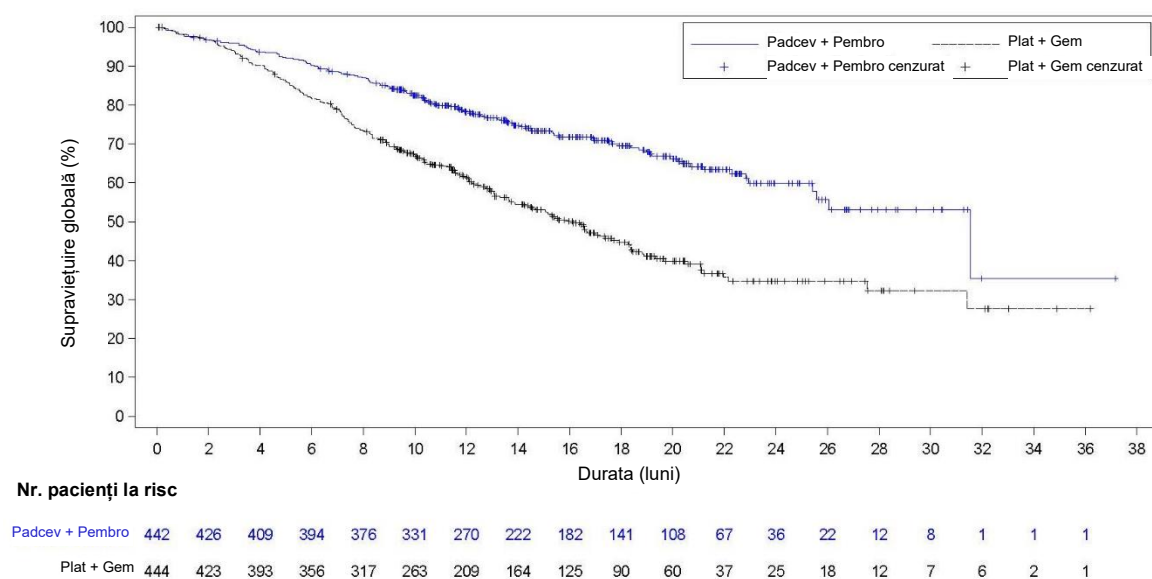
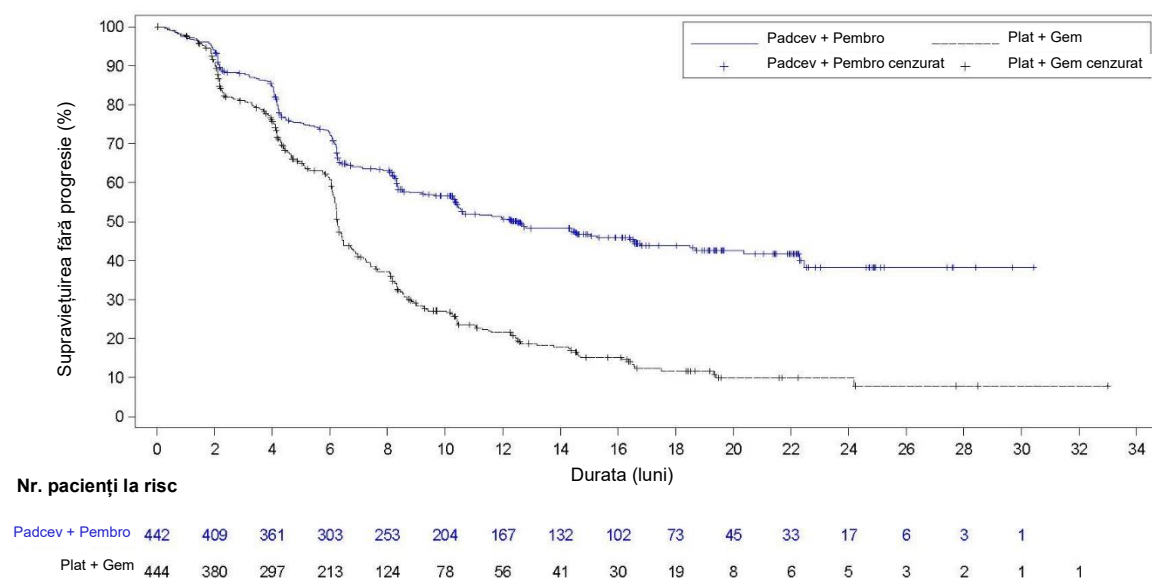


Figura 2. Graficul Kaplan Meier privind supraviețuirea fără progresie, EV-302



Cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat anterior tratat

EV-301

Eficacitatea Padcev administrat în monoterapie a fost evaluată în cadrul studiului EV-301, un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază 3 la care au participat 608 pacienți cu cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de săruri de platină și un inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 (PD-1) sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1). Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost Supraviețuirea Globală (SG) și criteriile secundare finale de evaluare au inclus Supraviețuirea Fără Progresie (SFP) și Rata de Răspuns Obiectiv (RRO) [SFP și RRO au fost evaluate de investigator folosind RECIST v1.1]. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie enfortumab vedotin 1,25 mg/kg în Zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, fie una dintre următoarele chimioterapii, în funcție de decizia investigatorului: docetaxel 75 mg/m² (38%), paclitaxel 175 mg/m² (36%) sau vinflunin 320 mg/m² (25%) în Ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă au prezentat metastaze SNC active, neuropatie senzitivă sau motorie de gradul ≥ 2 activă, istoric cunoscut de infectare cu virusul imunodeficienței umane (HIV 1 sau 2), hepatită B sau C activă sau diabet zaharat necontrolat, definit prin HbA1c $\geq 8\%$ sau HbA1c $\geq 7\%$, cu simptome de diabet asociate.

Vârsta medie a fost 68 ani (interval: 30 până la 88 ani), 77% dintre pacienți au fost bărbați, iar majoritatea pacienților au fost caucazieni (52%) sau asiatici (33%). Toți pacienții au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 (40%) sau 1 (60%). Nouăzeci și cinci la sută (95%) dintre pacienți aveau cancer urotelial metastazat și 5% aveau cancer urotelial local avansat. 80% dintre pacienți au prezentat metastaze viscerale, iar 31% dintre pacienți aveau metastaze hepatice. Șaptezeci și șase la sută dintre pacienți aveau carcinom urotelial/ histologie de carcinom cu celule tranziționale (CCT), 14% aveau carcinom celular mixt și aproximativ 10% aveau alte variante histologice. La un total de 76 (13%) pacienți se administraseră ≥ 3 linii de terapie sistemică anterioară. Cincizeci și doi la sută (314) dintre pacienți au fost tratați anterior cu inhibitor PD-1, 47% (284) au fost tratați anterior cu inhibitor PD-L1, iar încă 1% (9) dintre pacienți au fost tratați anterior atât cu inhibitor PD-1, cât și cu inhibitor PD-L1. Doar 18% (111) dintre pacienți au răspuns la terapia anterioară cu inhibitor PD-1 sau PD-L1. 63% (383) dintre pacienți au fost tratați anterior cu scheme terapeutice pe bază de cisplatină, 26% (159) au fost tratați anterior cu scheme terapeutice pe bază de carboplatină, iar 11% (65) dintre pacienți au fost tratați anterior atât cu scheme terapeutice cu cisplatină, cât și cu scheme terapeutice cu carboplatină.

Tabelul 5 oferă un rezumat al rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul EV-301, după o perioadă medie de monitorizare de 11,1 luni (ÎÎ 95%: între 10,6 și 11,6).

Tabelul 5. Rezultate privind eficacitatea pentru studiul EV-301

Criteriu final	Padcev n = 301	Chimioterapie n = 307
Supraviețuire globală		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediană în luni (ÎÎ 95%)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Raportul riscului (ÎÎ 95%)	0,702 (0,556, 0,886)	
Valoare p unidirecțională	0,00142*	
Supraviețuire fără progresie [†]		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediană în luni (ÎÎ 95%)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Raportul riscului (ÎÎ 95%)	0,615 (0,505;0,748)	
Valoare p unidirecțională	< 0,00001 [‡]	
Rată de răspuns obiectiv (RC + RP) [†]		
RRO (%) (ÎÎ 95%)	40,6 (35,0;46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valoare p unidirecțională	< 0,001 [§]	
Rată de răspuns complet (%)	4,9	2,7
Rată de răspuns parțial (%)	35,8	15,2
Durata de răspuns în cazul respondenților		
Mediană în luni (ÎÎ 95%)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

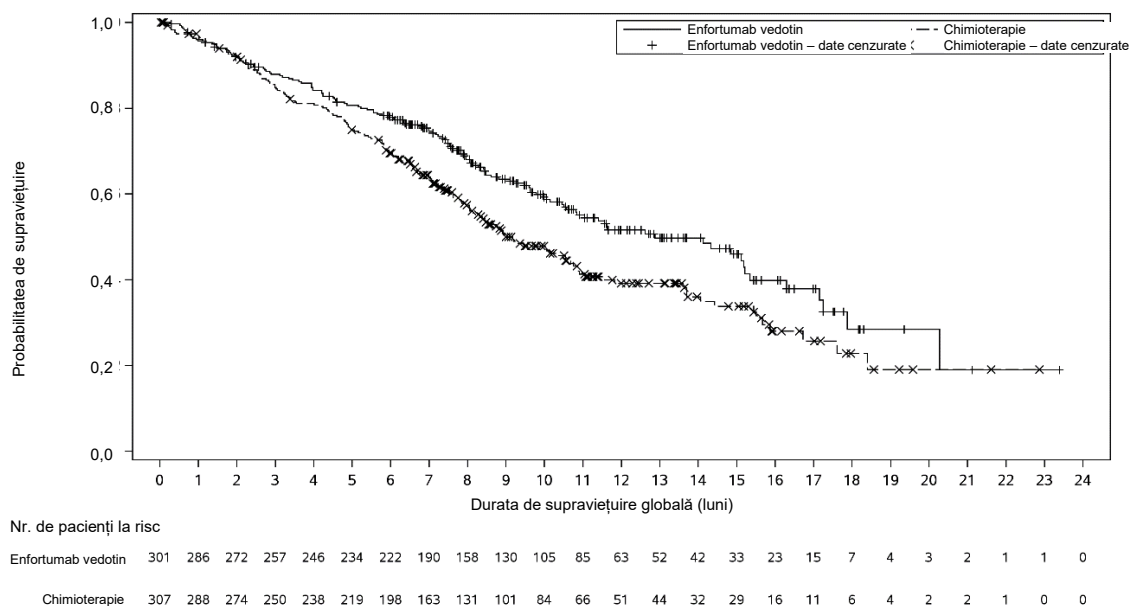
*limită de eficacitate predeterminată = 0,00679, unidirecțională (ajustată pe baza a 301 cazuri de deces observate)

[†]evaluată de investigator folosind RECIST v1.1

[‡]limită de eficacitate predeterminată = 0,02189, unidirecțională (ajustată în funcție de evenimentele SFB1 observate la 432 de pacienți)

[§]limită de eficacitate predeterminată = 0,025, unidirecțională (ajustată în funcție de fracția de informație 100%)

Figura 3. Curba de supraviețuire globală Kaplan Meier, EV-301



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu enfortumab vedotin la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul urotelial (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Estimarea medie a volumului de distribuție în stare stabilă a ADC a fost de 12,8 l după administrarea de enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. *In vitro*, legătura dintre MMAE neconjugat și proteinele plasmatice umane a variat între 68% și 82%. Este improbabil ca MMAE neconjugat să înlocuiască sau să fie înlocuit de medicamentele cu potențial crescut de legare de proteine. Studiile *in vitro* indică faptul că MMAE neconjugat este un substrat al P-glicoproteinei.

Metabolizare

O mică parte din MMAE neconjugat eliberat din enfortumab vedotin este metabolizată. Datele *in vitro* indică faptul că metabolizarea MMAE neconjugat apare, în principal, prin oxidare prin intermediul CYP3A4.

Eliminare

Rata medie de eliminare a ADC și MMAE neconjugat la pacienți a fost de 0,11 l/oră, respectiv, 2,11 l/oră. Eliminarea ADC a prezentat o scădere multi-exponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 3,6 zile.

Eliminarea MMAE neconjugat pare să fie limitată de rata sa de eliberare din enfortumab vedotin. Eliminarea MMAE neconjugat a prezentat o scădere multi-exponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 2,6 zile.

Excreție

Excreția MMAE neconjugat se realizează, în principal, prin materiile fecale și, într-o proporție mai mică, prin urină. După administrarea unei singure doze dintr-un alt ADC care conține MMAE neconjugat, aproximativ 24% din totalul de MMAE neconjugat administrat a fost recuperat din materiile fecale și din urină ca MMAE neconjugat nemodificat în decursul unei săptămâni. Cea mai mare parte din MMAE neconjugat recuperat a fost excretată în materiile fecale (72%). Se așteaptă un profil de excreție similar pentru MMAE neconjugat după administrarea enfortumab vedotin.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională indică faptul că vârsta [interval: 24 până la 90 ani; 60% (450/748) > 65 ani, 19% (143/748) > 75 ani] nu are un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii enfortumab vedotin.

Rasa și sexul

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, rasa [69% (519/748) caucazieni, 21% (158/748) asiatici, 1% (10/748) aparținând rasei negre și 8% (61/748) alte rase sau rase necunoscute] și sexul [73% (544/748) bărbați] nu au un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii enfortumab vedotin.

Insuficiență renală

Farmacocinetica ADC și MMAE neconjugat a fost analizată după administrarea de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotin la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{Cr} > 60$ -90 ml/min), moderată (Cl_{Cr} 30–60 ml/min) și severă (Cl_{Cr} 15–<30 ml/min). Nu s-au observat diferențe semnificative în expunerea exprimată ca ASC la ADC sau MMAE neconjugat la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Enfortumab vedotin nu a fost evaluat în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min).

Insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale folosind datele din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienții cu cancer urotelial metastazat, nu s-au observat diferențe semnificative în expunerea la ADC și s-a observat o creștere cu 37% și 16% a valorii ASC a concentrațiilor medii ale MMAE neconjugat la pacienții cu cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat tratat sau netratat anterior, respectiv, cu insuficiență hepatică ușoară (valoare a bilirubinemiei totale între 1 și $1,5 \times LSN$ și AST orice valoare sau valoare a bilirubinemiei totale $\leq LSN$ și $AST > LSN$), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Enfortumab vedotin a fost studiat doar la un număr limitat de pacienți cu insuficiență hepatică moderată ($n = 5$) sau insuficiență hepatică severă ($n = 1$). Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice moderate sau severe (valoare a bilirubinemiei totale $> 1,5 \times LSN$ și oricare valoare a AST) sau transplantului hepatic asupra farmacocineticii ADC sau MMAE neconjugat.

Predicții rezultate în urma modelului farmacocinetic cu bază fiziologică

Se preconizează că utilizarea concomitentă de enfortumab vedotin cu ketoconazol (un inhibitor combinat și puternic al P-gp și CYP3A) va crește într-o mică măsură expunerea exprimată ca C_{max} și ASC la MMAE neconjugat, fără nicio modificare a expunerii la ADC.

Se preconizează că utilizarea concomitentă de enfortumab vedotin cu rifampină (un inductor combinat și puternic al P-gp și CYP3A) va scădea cu efect moderat expunerea exprimată ca C_{max} și ASC la MMAE neconjugat, fără nicio modificare a expunerii la ADC. Impactul total al rifampinei asupra C_{max} a MMAE neconjugat poate fi subestimat în modelul PBPK.

Se preconizează că utilizarea concomitentă a enfortumab vedotin nu va afecta expunerea la midazolam (un substrat CYP3A sensibil). Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani indică faptul că MMAE neconjugat inhibă CYP3A4/5, dar nu și alte izoforme ale CYP450. MMAE neconjugat nu a indus enzimele CYP450 majore în hepatocitele umane.

Studii in vitro

Studiile *in vitro* indică faptul că MMAE neconjugat este un substrat și nu un inhibitor al transportatorului de eflux P-glicoproteină (P-gp). Studiile *in vitro* au determinat că MMAE neconjugat nu a fost un substrat al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), proteinei 2 asociată rezistenței plurimedimentoase (MRP2), polipeptidei transportoare de anioni organici 1B1 sau 1B3 (OATP1B1 sau OATP1B3), transportatorului 2 de cationi organici (OCT2) sau transportatorului 1 sau 3 de anioni organici (OAT1 sau OAT3). MMAE neconjugat nu a fost un inhibitor al pompei de export al sărurilor biliare (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 sau OATP1B3 în concentrații relevante din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de genotoxicitate au arătat că MMAE nu a avut potențial genotoxic perceptibil în cadrul unui test de mutație inversă la bacterii (testul Ames) sau în cadrul unei evaluări de mutație a limfoamelor L5178Y TK+/- la șoarece. MMAE a indus aberații cromozomiale în cadrul testului micronucleilor la șobolan, care este în concordanță cu acțiunea farmacologică a agenților de destabilizare a microtubulilor.

S-au observat leziuni ale pielii în studiile cu doze repetate, efectuate la șobolan (4 și 13 săptămâni) și la maimuță (4 săptămâni). Modificările pielii au fost complet reversibile până la sfârșitul unei perioade de recuperare de 6 săptămâni.

Hiperglicemia raportată în cadrul studiilor clinice nu s-a manifestat în studiile de toxicitate la șobolan și maimuță și nu au existat descoperiri histopatologice în pancreasul vreuneia dintre specii.

S-a observat toxicitate fetală (scăderea dimensiunii puilor sau pierderea completă a puilor) și scăderea dimensiunii puilor s-a reflectat într-o creștere a resorbțiilor precocă. Greutatea medie a fetoșilor care au supraviețuit la valoarea dozei de 2 mg/kg a scăzut comparativ cu grupul de control.

Variațiile scheletale fetale asociate cu enfortumab vedotin au fost considerate ca fiind întârzieri de dezvoltare. O doză de 2 mg/kg (similară expunerii la doza recomandată la om) a avut ca rezultat toxicitatea maternă, mortalitatea embrio-fetală și malformațiile structurale, care au inclus gastroschizis, malrotația posterioară a membrilor, absența părții anterioare a labei, poziționare greșită a organelor interne și arc vertebral cervical sudat. În plus, au fost observate anomalii scheletale (stern asimetric, sudat, osificat incomplet sau diform, arc vertebral cervical diform și osificare unilaterală a cutiei toracice) și scădere în greutate a fetoșilor.

Toxicitatea testiculară, observată doar la șobolani, a fost parțial remediată până la sfârșitul unei perioade de recuperare de 24 săptămâni.

Nu s-au efectuat studii preclinice de siguranță pentru enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Trehaloză dihidrat
Polisorbat 20

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

4 ani.

Soluția reconstituită în flacon

Din punct de vedere microbiologic, după reconstituire, soluția din flacon (flacoane) trebuie transferată imediat în punga pentru perfuzie. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare a flacoanelor cu soluție reconstituită sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu pot depăși 24 ore la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C. A nu se congela.

Soluția diluată pregătită pentru administrare în punga pentru perfuzie

Din punct de vedere microbiologic, după diluarea în punga pentru perfuzie, soluția diluată din pungă trebuie să fie administrată imediat pacientului. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizarea soluției diluate pregătite pentru administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu pot depăși 16 ore la frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C, incluzând timpul de perfuzare. A nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane sigilate

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Padcev 20 mg flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon 10 ml din sticlă tip I, cu dop gri din cauciuc bromobutlic, sigiliu de aluminiu de 20 mm cu inel verde și capac verde. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Padcev 30 mg flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon 10 ml din sticlă tip I, cu dop gri de cauciuc bromobutitic, sigiliu de aluminiu de 20 mm cu inel argintiu și capac galben. Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni privind prepararea și administrarea

Reconstituirea în flacoanele cu doză unică

1. Se urmează procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice.
2. Se utilizează o tehnică aseptică adecvată pentru reconstituirea și prepararea soluțiilor în vederea administrării.
3. Se calculează doza recomandată în funcție de greutatea pacientului, pentru a determina numărul și concentrația (20 mg sau 30 mg) flacoanelor necesare.
4. Se reconstituie fiecare flacon după cum urmează și, dacă este posibil, se direcționează fluxul de apă sterilă pentru preparate injectabile de-a lungul pereților flaconului și nu direct peste pulberea liofilizată:
 - a. Flacon 20 mg: A se adăuga 2,3 ml apă sterilă pentru preparate injectabile, rezultând 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. Flacon 30 mg: A se adăuga 3,3 ml apă sterilă pentru preparate injectabile, rezultând 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Se rotește ușor fiecare flacon, până la dizolvarea completă a conținutului. Se lasă flaconul (flacoanele) reconstituit (reconstituite) în repaus timp de cel puțin 1 minut, până când toate bulele dispar. A nu se agita flaconul. A nu se expune la lumina directă a soarelui.
6. Se inspectează vizual soluția pentru a observa dacă există particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie și nu trebuie să prezinte particule vizibile. A se elimina orice flacon care prezintă particule vizibile sau modificări de culoare.

Diluarea în punga pentru perfuzie

7. Se extrage doza calculată de soluție reconstituită din flacon (flacoane) și se transferă într-o pungă pentru perfuzie.
8. Se diluează enfortumab vedotin utilizând fie glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă fie soluție injectabilă Ringer lactat. Dimensiunea pungii pentru perfuzie trebuie să permită adăugarea de solvent suficient pentru a obține o concentrație finală de enfortumab vedotin de 0,3 mg/ml până la 4 mg/ml.

Soluția gata de administrare diluată de enfortumab vedotin este compatibilă cu pungile pentru perfuzie intravenoasă din clorură de polivinil (PVC), acetat de etilil-vinil, poliolefină cum este polipropilena (PP) sau cu flacoanele pentru perfuzie din polietilenă (PE), polietilen teraftalat glicol modificat și cu seturile de perfuzie din PVC cu oricare dintre plastifianții ftalat de di(2-etilhexil) (DEHP) sau trimelitat de tris(2-etilhexil) (TOTM), PE și cu membrane de filtrare (dimensiune pori: 0,2-1,2 μm) din polietersulfonă, difluorură de poliviniliden sau esteri combinați ai celulozei.

9. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare ușoară. A nu se agita punga. A nu se expune la lumina directă a soarelui.

10. Înainte de utilizare, se inspectează vizual punga pentru perfuzie, pentru a observa dacă există particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie și nu trebuie să prezinte particule vizibile. A nu se utiliza punga pentru perfuzie dacă se observă că există particule sau modificări de culoare.
11. A se elimina orice cantitate neutilizată rămasă în flacoanele cu doză unică.

Administrare

12. Se administrează perfuzia timp de 30 de minute prin intermediul unei linii intravenoase. A nu se administra ca injecție intravenoasă sau prin injectare în bolus.

Nu au fost observate incompatibilități cu dispozitivele de transfer cu sistem închis din acrilonitril-butadien-stiren (ABS), acril, cărbune activat, monomer etilenă-propilenă-dienă, ABS metacrilat, policarbonat, poliizopren, polioximetilenă, PP, silicon, oțel inoxidabil, elastomer termoplastic pentru soluție reconstituită.

13. A nu se administra concomitent alte medicamente folosind aceeași linie de perfuzare.
14. Se recomandă utilizarea filtrelor de linie sau pentru seringă (dimensiune pori: 0,2-1,2 μm, materiale recomandate: polietersulfonă, poliviniliden-difluorură, esteri combinați ai celulozei) în timpul administrării.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

– **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

– **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

– **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de a utiliza Padcev în fiecare stat membru, DAPP trebuie să agreeze asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv a mijloacelor de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Națională Competentă.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Padcev, toți profesioniștii din domeniul sănătății care trebuie să prescrie Padcev primesc următoarele materiale:

Pachetul de informații pentru pacient:

- Prospectul cu informații pentru pacient
- Cardul pacientului
 - Cardul pacientului:
 - Informații pentru pacienți privind faptul că Padcev poate provoca reacții cutanate, inclusiv reacții cutanate severe cum sunt SSJ, NET sau alte erupții cutanate severe.
 - Descrierea simptomelor reacțiilor cutanate și necesitatea de a solicita imediat asistență medicală, deoarece acestea pot fi semne ale unor reacții cutanate severe
 - Un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul utilizează Padcev.
 - Detaliile de contact ale medicului curant care a prescris Padcev.
 - Trebuie purtat tot timpul și prezentat oricărui profesionist în domeniul sănătății.

De asemenea, DAPP trebuie să furnizeze, un card al pacientului în fiecare cutie a medicamentului, care să conțină textul din anexa III.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PADCEV 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
enfortumab vedotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține: enfortumab vedotin 20 mg.
După reconstituire fiecare ml conține enfortumab vedotin 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat și polisorbat 20

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A nu se agita.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1615/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

PADCEV 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
enfortumab vedotin
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare i.v. după reconstituire și diluare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PADCEV 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
enfortumab vedotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține: enfortumab vedotin 30 mg.
După reconstituire fiecare ml conține enfortumab vedotin 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat și polisorbat 20

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A nu se agita.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1615/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

PADCEV 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
enfortumab vedotin
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare i.v. după reconstituire și diluare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/ml

6. ALTE INFORMAȚII

CARDUL PACIENTULUI

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Purtați acest card cu dumneavoastră **în permanență**, în special când călătoriți sau când mergeți la un alt medic.
- Nu uitați să arătați acest card oricărui medic, farmacist și oricărei asistente medicale pentru orice tratament medical și cu ocazia oricărei vizite la spital sau clinică.
- Vă rugăm să contactați **imediat** medicul dacă prezentați orice reacții adverse, în special pe cele enumerate pe acest card.

INFORMAȚII IMPORTANTE PRIVIND SIGURANȚA PENTRU PACIENȚI

Padcev poate cauza reacții adverse grave, inclusiv reacții severe la nivelul pielii (sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și alte erupții severe pe piele cum sunt exantem intertriginos și flexural simetric indus de medicament).

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare din următoarele simptome:

- erupție pe piele sau mâncărime care persistă, se agravează sau reapare după tratament,
- apariție de bășici pe piele sau cojire a pielii,
- răni sau ulcerații dureroase la nivelul gurii sau nasului, gâtului sau zonei genitale,
- febră sau simptome asemănătoare gripei,
- sau ganglioni limfatici umflați.

Acestea pot fi semne ale unei reacții severe la nivelul pielii care pot apărea în timpul tratamentului cu acest medicament, în special în primele câteva săptămâni de tratament. Dacă aceste semne apar, medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă poate administra un medicament pentru tratarea reacției dumneavoastră cutanate. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă sau să vă oprească tratamentul dacă reacția la nivelul pielii se agravează. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre tratamentul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

INFORMAȚII IMPORTANTE PENTRU FURNIZORII DE SERVICII MEDICALE

- Acest pacient este tratat cu Padcev (enfortumab vedotin), medicament care poate cauza reacții adverse cutanate severe, inclusiv SSJ și NET (în special în timpul primului ciclu de tratament).
- Simptomele includ erupție trecătoare pe piele sau mâncărime care persistă, se agravează sau reapare după tratament, apariția de bășici pe piele sau cojirea pielii, răni sau ulcerații dureroase la nivelul gurii sau nasului, gâtului sau zonei genitale, febră sau simptome asemănătoare gripei sau noduli limfatici inflamați.
- Febra sau simptomele asemănătoare gripei pot fi primul semn al unei reacții cutanate. Pacienții trebuie monitorizați începând cu primul ciclu de tratament și pe parcursul întregului tratament pentru a identifica reacțiile cutanate. Se poate lua în considerare administrarea unui tratament cu corticosteroizi topici/antihistaminice pentru reacțiile cutanate ușoare până la moderate.
- Dacă SSJ sau NET sunt suspectate sau în cazul apariției leziunilor buloase, întrerupeți **imediat** tratamentul și trimiteți pacientul la un medic specialist; confirmarea histologică, incluzând posibile biopsii multiple, este critică pentru recunoașterea precoce, deoarece diagnosticarea și intervenția pot îmbunătăți prognosticul.
- Dacă apar SSJ sau NET, reacții cutanate de gradul 4 sau gradul 3 recurent, se oprește definitiv tratamentul.
- Întrerupeți tratamentul pentru reacții cutanate de gradul 2 cu febră, gradul 2 agravate sau gradul 3 până la atingerea gradului ≤ 1 și reluați tratamentul cu aceeași doză sau luați în

considerare reducerea dozei cu un nivel al dozei; luați în considerare trimiterea la un medic specialist.

Vă rugăm să contactați hematologul/oncologul pacientului pentru informații suplimentare și să consultați informațiile despre medicament pentru enfortumab vedotin, disponibile la adresa <https://www.ema.europa.eu/>.

Numele meu: _____
Numărul meu de contact: _____
Persoană de contact în caz de urgență: _____
Număr persoană de contact în caz de urgență: _____
Numele hematologului/oncologului/asistentei medicale de la oncologie: _____
Număr de contact: _____
Număr de contact după program: _____
Numele spitalului meu: _____
Numărul de contact al spitalului meu: _____
Data începerii tratamentului cu PADCEV: _____

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Padcev 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Padcev 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă enfortumab vedotin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Padcev și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Padcev
3. Cum se utilizează Padcev
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Padcev
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Padcev și pentru ce se utilizează

Padcev conține substanța activă enfortumab vedotin, care este formată dintr-un anticorp monoclonal legat cu o substanță destinată să ucidă celulele canceroase. Anticorpul monoclonal recunoaște anumite celule canceroase și transmite substanța către aceste celule.

Acest medicament este utilizat singur sau în asociere cu pembrolizumab, la adulți pentru a trata un tip de cancer numit cancer de vezică urinară (carcinom urotelial). Pacienților li se administrează Padcev atunci când cancerul s-a răspândit în organism sau atunci când tumoarea nu poate fi extirpată prin intervenție chirurgicală.

Padcev, atunci când este utilizat singur, se administrează la pacienții care au primit un medicament de imunoterapie și care au fost tratați și cu un medicament chimioterapic pe bază de platină.

Acest medicament poate fi administrat în asociere cu pembrolizumab. Este important să citiți și prospectul pentru acest alt medicament. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Padcev

Nu trebuie să vi se administreze Padcev

- dacă sunteți alergic(ă) la enfortumab vedotin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți oricare dintre următoarele simptome de reacții la nivelul pielii:
 - erupție pe piele sau mâncărime care persistă, se agravează sau reapare după tratament,
 - apariție de bășici pe piele sau cojire a pielii,
 - răni sau ulceratii dureroase la nivelul gurii sau nasului, gâtului sau zonei genitale,
 - febră sau simptome asemănătoare gripei,
 - sau ganglioni limfatici umflați.
- acestea pot fi semne ale unei reacții severe la nivelul pielii care pot apărea în timpul tratamentului cu acest medicament, în special în primele câteva săptămâni de tratament. Reacțiile la nivelul pielii pot apărea la mai mulți pacienți atunci când acest medicament se administrează împreună cu pembrolizumab. Dacă aceste semne apar, medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă poate administra un medicament pentru tratarea reacției dumneavoastră cutanate. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul până la ameliorarea simptomelor. Dacă reacția cutanată se agravează, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească administrarea tratamentului. Veți găsi aceste informații și în cardul pacientului inclus în ambalaj. Este important să țineți acest card al pacientului cu dumneavoastră și să îl arătați oricărui profesionist din domeniul sănătății care vă consultă.
- aveți orice simptome de hiperglicemie, inclusiv: urinări frecvente, senzație crescută de sete, vedere neclară, confuzie, somnolență, pierdere a poftei de mâncare, respirație cu miros de fructe, greață, vărsături sau dureri de burtă. Este posibil să vă crească glicemia în timpul tratamentului.
- aveți probleme la nivelul plămânilor (pneumonită/boală pulmonară interstițială) sau dacă aveți simptome noi sau care se agravează, inclusiv probleme de respirație, respirație dificilă sau tuse. Aceste probleme la nivelul plămânilor pot apărea mai des atunci când acest medicament se administrează împreună cu pembrolizumab. Dacă aceste simptome apar, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul până la ameliorarea simptomelor sau să vă reducă doza. Dacă simptomele dumneavoastră se agravează, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească administrarea tratamentului.
- aveți, sau apreciați că aveți, o infecție. Unele dintre infecții pot fi grave și vă pot pune viața în pericol.
- aveți orice simptome de probleme la nivelul nervilor (neuropatie), cum ar fi amorțeală, furnicături sau o senzație de furnicături la nivelul mâinilor sau picioarelor sau slăbiciune musculară. Dacă aceste simptome apar, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul până la ameliorarea simptomelor sau să vă reducă doza. Dacă simptomele dumneavoastră se agravează, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească administrarea tratamentului.
- aveți probleme la nivelul ochilor, cum ar fi ochi uscați, în timpul tratamentului. Este posibil să aveți ochii uscați în timpul tratamentului cu Padcev.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și la adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Padcev împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru infecții fungice (de exemplu, ketoconazol), deoarece acestea ar putea crește cantitatea de Padcev din sânge. Dacă luați de obicei

aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să le înlocuiască și să vă prescrie alt medicament pe parcursul tratamentului.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu utilizați acest medicament în timpul sarcinii. Este posibil ca Padcev să afecteze fătul.

Dacă sunteți femeie și ați început să luați acest medicament și puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză de Padcev.

Nu se știe dacă acest medicament trece în laptele matern și dacă poate să dăuneze copilului. Nu alăptați în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni de la încetarea tratamentului cu Padcev.

Bărbaților cărora li se administrează acest medicament li se recomandă să aibă eșantioane de spermă congelate și depozitate înainte de tratament. Bărbaților li se recomandă să nu conceapă un copil pe parcursul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză din acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine în timpul tratamentului.

3. Cum se utilizează Padcev

Vi se va administra Padcev într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea unor astfel de tratamente.

Ce doză de Padcev vi se va administra

Atunci când se utilizează singur, doza recomandată pentru acest medicament este 1,25 mg/kg în zilele 1, 8 și 15, la interval de 28 de zile. Atunci când se utilizează cu pembrolizumab, doza recomandată pentru acest medicament este de 1,25 mg/kg în zilele 1 și 8, la interval de 21 de zile. Medicul dumneavoastră va decide de câte cicluri de tratament aveți nevoie.

Cum vi se va administra Padcev

Vi se va administra Padcev prin perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute. Înainte de utilizare, Padcev va fi transferat într-o pungă cu soluție perfuzabilă de glucoză, clorură de sodiu sau Ringer lactat.

Dacă uitați să utilizați Padcev

Dacă nu vă prezentați la o programare, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când poate fi programată următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați Padcev

Nu încetați tratamentul cu Padcev decât dacă ați stabilit acest lucru împreună cu medicul dumneavoastră. Încetarea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse posibile pot fi grave:

- **Reacții la nivelul pielii (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și alte erupții severe, precum exantem intertriginos și flexural simetric indus de medicament).** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele semne de reacții severe la nivelul pielii: erupție trecătoare pe piele sau mâncărime care persistă, se agravează sau reapare după tratament, apariție de bășici pe piele sau cojire a pielii, răni sau ulcerații dureroase la nivelul gurii sau nasului, gâtului sau zonei genitale, febră sau simptome asemănătoare gripei sau ganglioni limfatici umflați (nu se cunoaște frecvența).
- **Glicemie mare (hiperglicemie).** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice simptome de glicemie mare, inclusiv: urinări frecvente, senzație crescută de sete, vedere neclară, confuzie, somnolență, pierdere a poftei de mâncare, respirație cu miros de fructe, greață, vărsături sau dureri abdominale (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
- **O complicație gravă a diabetului zaharat, cu valori crescute ale cetonelor în sânge, care pot face sângele mai acid (cetoacidoză diabetică)** (cu frecvență necunoscută).
- **Probleme la nivelul plămânilor (pneumonită/boală pulmonară interstițială).** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome noi sau care se agravează, inclusiv probleme de respirație, respirație dificilă sau tuse (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- **Probleme la nivelul nervilor (neuropatie periferică, precum neuropatie motorie, neuropatie senzitivo-motorie, paraestezie, hipoestezie și slăbiciune musculară).** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă simțiți amorțeală, furnicături sau o senzație de furnicături la nivelul mâinilor sau picioarelor sau slăbiciune musculară (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
- **Scurgerea de Padcev din venă în țesutul din jurul locului de perfuzare (extravazare).** Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală dacă observați orice roșeață, inflamație, mâncărime sau disconfort la locul de perfuzare. Dacă Padcev se scurge de la locul de injectare sau din venă în pielea și țesutul din apropiere, poate cauza o reacție la locul de perfuzare. Aceste reacții pot apărea imediat după ce vi s-a administrat o perfuzie, însă uneori pot apărea la câteva zile după perfuzie (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- **Infecție gravă (sepsis) atunci când bacteriile și toxinele acestora circulă în sânge, conducând la afectarea organelor** (pot afecta până la 1 din 10 persoane).
- **Infecție a plămânilor (pneumonie)** (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
- **Reacții în asociere cu perfuzia**
Medicamente precum anticorpii monoclonali pot determina reacții în asociere cu perfuzia precum:
 - tensiune arterială scăzută
 - umflare a limbii
 - dificultăți de respirație (dispnee)
 - febră
 - frisoane
 - înroșire a pielii (roșeață a feței)
 - mâncărime
 - erupție trecătoare pe piele

- stare de rău (vărsături)
- stare generală de rău
- În general, aceste tipuri de reacții apar în decurs de câteva minute până la câteva ore după terminarea perfuziei. Cu toate acestea, ele pot apărea și la câteva ore de la terminarea perfuziei, dar acest lucru este mai puțin frecvent. Reacțiile în asociere cu perfuzia pot afecta până la 1 din 10 persoane.

Alte reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru Padcev administrat singur:

Foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- număr scăzut de globule roșii (anemie)
- greață, diaree și vărsături
- oboseală
- poftă de mâncare scăzută
- modificare a gustului
- ochi uscați
- cădere a părului
- pierdere în greutate
- uscăciune sau mâncărime a pielii
- erupție trecătoare pe piele
- umflături proeminente plate sau roșii pe piele
- valoare crescută a enzimelor hepatice [aspartataminotransferază (AST) sau alaninaminotransferază (ALT)]

Frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- mers anormal (tulburări de mers)
- ochi înroșiți
- urticarie pe piele
- înroșire a pielii
- porțiuni inflamate, cu mâncărimi, crăpate sau aspre ale pielii
- roșeață sau mâncărime pe palme sau tălpi
- descuamare a pielii
- ulceratii la nivelul gurii
- erupție însoțită de alte simptome: mâncărime, roșeață, umflături roșii sau porțiuni roșii ale pielii, bășici umplute cu lichid, bășici mari, leziuni ale pielii
- număr scăzut de trombocite în sânge, care poate duce la sângerări și vânătăi (trombocitopenie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- iritație la nivelul pielii
- senzație de arsură la nivelul pielii
- probleme care afectează funcțiile nervilor, cauzând senzații neobișnuite sau probleme de mișcare
- scădere a dimensiunii mușchilor
- bășici cu sânge
- reacții alergice la nivelul pielii
- erupție combinată cu alte simptome: porțiuni care arată asemănător unor ținte, cojire a pielii, bășici plate umplute cu lichid
- descuamare a pielii pe toată suprafața corpului
- inflamare a cutelor pielii, inclusiv în zona inghinală

- bășici sau leziuni asemănătoare bășicilor pe piele
- inflamare și mâncărime doar la nivelul picioarelor și tălpilor

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- număr redus de globule albe, cu sau fără febră
- modificare a culorii pielii sau închidere la culoare anormală a pielii (hiperpigmentare a pielii, modificare a culorii pielii, tulburare de pigmentare)

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru Padcev în asociere cu pembrolizumab:

Foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- număr scăzut de globule roșii (anemie)
- greață, diaree și vărsături
- oboseală
- poftă de mâncare scăzută
- modificare a gustului
- ochi uscați
- cădere a părului
- pierdere în greutate
- uscăciune sau mâncărime a pielii
- umflături plate sau roșii în relief pe piele
- valoare crescută a enzimelor hepatice [aspartataminotransferază (AST) sau alaninaminotransferază (ALT)]
- reducere a activității glandei tiroide (hipotiroidie)

Frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- mers anormal (tulburări de mers)
- ochi înroșiți
- urticarie pe piele
- înroșire a pielii
- erupție trecătoare pe piele
- porțiuni inflamate, cu mâncărimi, crăpate sau aspre ale pielii
- roșeață sau mâncărime pe palme sau tălpi
- descuamare a pielii
- ulceratii la nivelul gurii
- erupție însoțită de alte simptome: porțiuni care arată asemănător unor ținte, mâncărime, roșeață, umflături roșii sau porțiuni roșii ale pielii, bășici umplute cu lichid, bășici mari, leziuni ale pielii
- valori crescute ale lipazei (analiză de sânge efectuată pentru a vă verifica pancreasul)
- inflamare a mușchilor (miozită)
- număr scăzut de trombocite în sânge, care poate duce la sângerări și vânătăi (trombocitopenie)

Mai puțin frecvente (care pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- iritație la nivelul pielii
- senzație de arsură la nivelul pielii
- probleme care afectează funcțiile nervilor, cauzând senzații neobișnuite sau probleme de mișcare
- reacții alergice la nivelul pielii
- erupție însoțită de alte simptome: descuamare a pielii, bășici plate umplute cu lichid
- descuamare a pielii pe toată suprafața corpului
- inflamare a cutelor pielii, inclusiv în zona inghinală
- bășici sau leziuni asemănătoare bășicilor pe piele

- inflamare și mâncărime doar la nivelul picioarelor și tălpilor

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- număr redus de globule albe, cu sau fără febră
- modificare a culorii pielii sau închidere la culoare anormală a pielii (hiperpigmentare a pielii, modificare a culorii pielii, tulburare de pigmentare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Padcev

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Nu păstrați nicio cantitate neutilizată de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Padcev

- Substanța activă este enfortumab vedotin
- Un flacon de 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține enfortumab vedotin 20 mg
- Un flacon de 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține enfortumab vedotin 30 mg
- După reconstituire, fiecare ml de soluție conține enfortumab vedotin 10 mg

Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat și polisorbat 20.

Cum arată Padcev și conținutul ambalajului

Padcev pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Padcev este furnizat într-o cutie care conține un flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800783 5018

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni pentru pregătire și administrare

Reconstituirea în flacoanele cu doză unică

1. Urmați procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase.
2. Utilizați o tehnică aseptică adecvată pentru reconstituirea și prepararea soluțiilor în vederea administrării.
3. Calculați doza recomandată în funcție de greutatea pacientului pentru a determina numărul și concentrația (20 mg sau 30 mg) flacoanelor necesare.
4. Reconstituiți fiecare flacon după cum urmează și, dacă este posibil, direcționați fluxul de apă sterilă pentru preparate injectabile de-a lungul pereților flaconului și nu direct peste pulberea liofilizată:
 - a. Flacon 20 mg: Adăugați 2,3 ml apă sterilă pentru preparate injectabile, rezultând 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. Flacon 30 mg: Adăugați 3,3 ml apă sterilă pentru preparate injectabile, rezultând 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Rotiți ușor fiecare flacon până la dizolvarea completă a conținutului. Lăsați flaconul (flacoanele) reconstituit (reconstituite) în repaus timp de cel puțin 1 minut, până când toate bulele dispar. Nu agitați flaconul. A nu se expune la lumina directă a soarelui.
6. Inspectați vizual soluția pentru a observa dacă există particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie și nu trebuie să prezinte particule vizibile. Eliminați orice flacon care prezintă particule vizibile sau modificări de culoare.

Diluarea în punga pentru perfuzie

7. Extrageți doza calculată de soluție reconstituită din flacon (flacoane) și transferați-o într-o pungă pentru perfuzie.
8. Diluați enfortumab vedotin utilizând fie glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă fie soluție injectabilă Ringer lactat. Dimensiunea pungii pentru perfuzie trebuie să permită adăugarea de solvent suficient pentru a obține o concentrație finală de 0,3 mg/ml până la 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Soluția diluată de enfortumab vedotin gata de administrare este compatibilă cu pungile pentru perfuzie intravenoasă din clorură de polivinil (PVC), acetat de etilil-vinil, poliolefină cum este polipropilena (PP) sau cu flacoanele pentru perfuzie din polietilenă (PE), polietilen teraftalat glicol modificat și cu seturile de perfuzie din PVC cu oricare dintre plastifianții ftalat de di(2-etilhexil) (DEHP) sau trimelitat de tris(2-etilhexil) (TOTM), PE și cu membrane de filtrare (dimensiune pori: 0,2-1,2 μ m) din polietersulfonă, difluorură de poliviniliden sau esteri combinați ai celulozei.

9. Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați punga. A nu se expune la lumina directă a soarelui.
10. Înainte de utilizare, inspectați vizual punga pentru perfuzie pentru a observa dacă există particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie și nu trebuie să prezinte particule vizibile. Nu utilizați punga pentru perfuzie dacă observați că există particule sau modificări de culoare.
11. Eliminați orice cantitate neutilizată rămasă în flacoanele cu doză unică.

Administrare

12. Administrați perfuzia timp de 30 de minute prin intermediul unei linii intravenoase. A nu se administra ca injecție intravenoasă sau prin injectare în bolus.

Nu au fost observate incompatibilități cu dispozitivele de transfer cu sistem închis din acrilonitril-butadien-stiren (ABS), acril, cărbune activat, monomer etilenă-propilenă-dienă, ABS metacrilat, policarbonat, poliizopren, polioximetilenă, PP, silicon, oțel inoxidabil, elastomer termoplastic pentru soluție reconstituită.

13. Nu administrați concomitent alte medicamente folosind aceeași linie de perfuzare.
14. Se recomandă utilizarea filtrelor de linie sau pentru seringă (dimensiune pori: 0,2-1,2 μm , materiale recomandate: polietersulfonă, poliviniliden-difluorură, esteri combinați ai celulozei) în timpul administrării.

Eliminare

Padcev este pentru utilizare unică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru enfortumab vedotin, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre pneumonie din studiile clinice și din raportările spontane, inclusiv în unele cazuri o relație temporală strânsă și dispariția evenimentului advers la întreruperea administrării medicamentului, PRAC consideră că o relație cauzală între enfortumab vedotin și pneumonie este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicamentele care conțin enfortumab vedotin ar trebui să fie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile despre trombocitopenie din studiile clinice și din raportările spontane, inclusiv în unele cazuri o relație temporală strânsă și dispariția evenimentului advers la întreruperea administrării medicamentului, PRAC consideră că o relație cauzală între enfortumab vedotin și trombocitopenie este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicamentele care conțin enfortumab vedotin ar trebui să fie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru enfortumab vedotin, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin enfortumab vedotin este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.