

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Padcev 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Padcev 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Padcev 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 30 mg enfortumab vedotin.

Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg enfortumab vedotin.

Το enfortumab vedotin αποτελείται από ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG1-κ, συζευγμένο με τον παράγοντα αναστολής των μικροσωληνίσκων μονομεθυλο-αουριστατίνη Ε (MMAE), μέσω ενός συνδέτη μαλεϊμιδοκαπρόυλο-βαλίνης-κιτρουλλίνης που μπορεί να διασπασθεί με πρωτεάση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μυοδιηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης (Muscle Invasive Bladder Cancer, MIBC)

Το Padcev, σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, ως νεοεπικουρική θεραπεία και συνεχιζόμενη κατόπιν ριζικής κυστεκτομής ως επικουρική θεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χειρουργήσιμο μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (MIBC) που δεν είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με σχήμα που περιέχει σισπλατίνη.

### Ανεγχείρητος ή μεταστατικός ουροθηλιακός καρκίνος

Το Padcev, σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα.

### Τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός ουροθηλιακός καρκίνος

Το Padcev ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα και έναν αναστολέα του υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή του συνδέτη του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (βλέπε παράγραφο 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με το Padcev θα πρέπει να διενεργείται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. Διασφαλίστε καλή φλεβική πρόσβαση πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Δοσολογία

**Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση για enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη\***

| Ένδειξη                                                                                     | Συνιστώμενη δόση enfortumab vedotin                                                                                                 | Διάρκεια θεραπείας                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία του μυοδιθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης (MIBC) | Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (έως μέγιστη δόση 125 mg για ασθενείς βάρους $\geq 100$ kg) τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών. | <u>Ασθενείς μη κατάλληλοι για σισπλατίνη</u><br>Νεοεπικουρική θεραπεία: 3 κύκλοι ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου που αποκλείει ριζική κυστεκτομή με θεραπευτικό σκοπό ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.<br><br>Επικουρική θεραπεία: 6 κύκλοι ή μέχρι υποτροπής της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. |
| Ανεγχείρητος ή μεταστατικός ουροθηλιακός καρκίνος                                           | Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (έως μέγιστη δόση 125 mg για ασθενείς βάρους $\geq 100$ kg) τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών. | Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.                                                                                                                                                                                                                                                         |

\*Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται πεμπρολιζουμάμπη μετά το enfortumab vedotin όταν χορηγείται την ίδια ημέρα. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της πεμπρολιζουμάμπης για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το δοσολογικό σχήμα της πεμπρολιζουμάμπης.

**Πίνακας 2. Συνιστώμενη δόση του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία**

| Ένδειξη                                                  | Συνιστώμενη δόση enfortumab vedotin                                                                                                     | Διάρκεια θεραπείας                                                   |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός ουροθηλιακός καρκίνος | Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (έως μέγιστη δόση 125 mg για ασθενείς βάρους $\geq 100$ kg) τις Ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών. | Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. |

**Πίνακας 3. Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης του enfortumab vedotin για ανεπιθύμητες ενέργειες**

| Πρόγραμμα μείωσης δόσης | Επίπεδο δόσης         |
|-------------------------|-----------------------|
| Δόση έναρξης            | 1,25 mg/kg έως 125 mg |
| Πρώτη μείωση δόσης      | 1,0 mg/kg έως 100 mg  |
| Δεύτερη μείωση δόσης    | 0,75 mg/kg έως 75 mg  |
| Τρίτη μείωση δόσης      | 0,5 mg/kg έως 50 mg   |

**Πίνακας 4. Προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης και οριστική διακοπή του enfortumab vedotin**

| Ανεπιθύμητη ενέργεια                             | Βαρύτητα*                                                                                                 | Τροποποίηση της δόσης*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Δερματικές αντιδράσεις</b>                    | Πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ή πομφολυγώδεις βλάβες | Διακόψτε άμεσα και παραπέμψτε σε εξειδικευμένη φροντίδα.                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                  | Επιβεβαιωμένο SJS ή TEN, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζον Βαθμού 3                                                 | Διακόψτε οριστικά.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | Βαθμού 2 επιδείνωση Βαθμού 2 με πυρετό Βαθμού 3                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Διακόψτε έως ότου γίνει Βαθμού <math>\leq 1</math></li> <li>Θα πρέπει να εξεταστεί η παραπομπή σε εξειδικευμένη φροντίδα</li> <li>Συνεχίστε με το ίδιο επίπεδο δόσης ή εξετάστε τη μείωση της δόσης κατά ένα επίπεδο (βλ. Πίνακα 3)</li> </ul>                                                                  |
| <b>Υπεργλυκαιμία</b>                             | Γλυκόζη αίματος $>13,9 \text{ mmol/l}$ ( $>250 \text{ mg/dl}$ )                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Διακόψτε έως ότου η αυξημένη γλυκόζη αίματος βελτιωθεί σε <math>\leq 13,9 \text{ mmol/l}</math> (<math>\leq 250 \text{ mg/dl}</math>)</li> <li>Συνεχίστε τη θεραπεία με το ίδιο επίπεδο δόσης</li> </ul>                                                                                                        |
| <b>Πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)</b> | Βαθμού 2                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Διακόψτε έως ότου γίνει Βαθμού <math>\leq 1</math>, έπειτα συνεχίστε με το ίδιο επίπεδο δόσης ή εξετάστε τη μείωση της δόσης κατά ένα επίπεδο (βλ. Πίνακα 3)</li> </ul>                                                                                                                                         |
|                                                  | Βαθμού $\geq 3$                                                                                           | Διακόψτε οριστικά.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Περιφερική νευροπάθεια</b>                    | Βαθμού 2                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Διακόψτε έως ότου γίνει Βαθμού <math>\leq 1</math></li> <li>Για την πρώτη εκδήλωση, συνεχίστε τη θεραπεία με το ίδιο επίπεδο δόσης</li> <li>Για υποτροπή, διακόψτε έως ότου γίνει Βαθμού <math>\leq 1</math>, και στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 3)</li> </ul> |
|                                                  | Βαθμού $\geq 3$                                                                                           | Διακόψτε οριστικά.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\*Η τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (Κοινά κριτήρια ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες Έκδοση 5.0, NCI-CTCAE v5.0) του National Cancer Institute (Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου) όπου ο Βαθμός 1 είναι ήπιας βαρύτητας, ο Βαθμός 2 είναι μέτριας βαρύτητας, ο Βαθμός 3 είναι μεγάλης βαρύτητας και ο Βαθμός 4 είναι απειλητικός για τη ζωή.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια [κάθαρση κρεατινίνης (CrCL)  $>60$ – $90$  ml/min], μέτρια (CrCL  $30$ – $60$  ml/min) ή σοβαρή (CrCL  $15$ – $<30$  ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Το enfortumab vedotin δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCL  $<15$  ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [ολική χολερυθρίνη  $1$  έως  $1,5 \times$  άνω όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN) και οποιαδήποτε AST ή ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $>$  ULN]. Το enfortumab vedotin έχει αξιολογηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η έκθεση στο MMAE αναμένεται να αυξηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οποία θα μπορούσε να απαιτήσει μείωση της δόσης, διακοπή της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητα συμβάντα (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του enfortumab vedotin στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού ουροθηλιακού καρκίνου και MIBC.

## Τρόπος χορήγησης

Το Padcev προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάρκεια 30 λεπτών. Το enfortumab vedotin δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

## Δερματικές αντιδράσεις

Οι δερματικές αντιδράσεις σχετίζονται με το enfortumab vedotin ως αποτέλεσμα της δέσμευσης του enfortumab vedotin με τη Νεκτίνη-4 που εκφράζεται στο δέρμα. Ο πυρετός ή τα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι μιας σοβαρής δερματικής αντίδρασης και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται, εάν αυτό συμβεί.

Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, κυρίως εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, με το enfortumab vedotin. Η επίπτωση των δερματικών αντιδράσεων παρουσιάστηκε σε υψηλότερο ποσοστό όταν το enfortumab vedotin χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χορήγηση του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin, κυρίως κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας, έχουν επίσης εκδηλωθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, περιλαμβανομένων του SJS και της TEN, με θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται από τον πρώτο κύκλο και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για δερματικές αντιδράσεις. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπείας, όπως τοπικά κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά, για δερματικές αντιδράσεις ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Για πιθανολογούμενο SJS ή TEN, ή σε περίπτωση εμφάνισης πομφολυγδών βλαβών, διακόψτε τη χορήγηση της θεραπείας άμεσα και παραπέμψτε σε εξειδικευμένη φροντίδα. Η ιστολογική επιβεβαίωση, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης πολλαπλών βιοψιών, είναι κρίσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση, καθώς η διάγνωση και η παρέμβαση μπορούν να βελτιώσουν την πρόγνωση. Διακόψτε οριστικά το Padcev για επιβεβαιωμένο SJS ή TEN, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3. Για Βαθμού 2 επιδείνωση, Βαθμού 2 με πυρετό ή δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου επιτευχθεί ο Βαθμός  $\leq 1$  και θα πρέπει να εξεταστεί η παραπομπή σε εξειδικευμένη φροντίδα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης ή να εξεταστεί η μείωση της δόσης κατά ένα επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2).

## Πνευμονίτιδα/ILD

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα πνευμονίτιδα/ILD έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin. Η επίπτωση της πνευμονίτιδας/ILD, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών συμβάντων, παρουσιάστηκε σε υψηλότερο ποσοστό όταν το enfortumab vedotin χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χορήγηση του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία. (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρακολουθήστε τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά της πνευμονίτιδας/ILD όπως υποξία, βήχα, δύσπνοια ή διάμεσες διηθήσεις σε ακτινολογικές εξετάσεις. Κορτικοστεροειδή πρέπει να χορηγούνται για συμβάντα Βαθμού  $\geq 2$  (π.χ. αρχική δόση 1-2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη, ακολουθούμενη από μείωση).

Διακόψτε το Padcev για την πνευμονίτιδα/ILD Βαθμού 2 και εξετάστε τη μείωση δόσης. Διακόψτε οριστικά το Padcev για την πνευμονίτιδα/ILD Βαθμού  $\geq 3$  (βλ. παράγραφο 4.2).

## Υπεργλυκαιμία

Σε ασθενείς με και χωρίς προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin παρουσιάστηκε υπεργλυκαιμία και διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ), περιλαμβανομένων και θανατηφόρων συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8).

Η υπεργλυκαιμία παρουσιάστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπεργλυκαιμία ή υψηλό δείκτη μάζας σώματος ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Οι ασθενείς με  $\text{HbA1c} \geq 8\%$  κατά την αρχική αξιολόγηση αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη χορήγηση και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά, σε ασθενείς που πάσχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη ή υπεργλυκαιμία. Εάν η γλυκόζη αίματος είναι αυξημένη  $>13,9 \text{ mmol/l}$  ( $>250 \text{ mg/dl}$ ), το Padcev θα πρέπει να διακοπεί έως ότου η γλυκόζη αίματος μειωθεί σε  $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$  ( $\leq 250 \text{ mg/dl}$ ) και χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις όπως σήψη ή πνευμονία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων) και ευκαιριακές λοιμώξεις όπως μυκητιάσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Padcev. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την εμφάνιση πιθανών σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων.

#### Περιφερική νευροπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια, ιδιαίτερα περιφερική αισθητική νευροπάθεια, έχει παρουσιαστεί με το enfortumab vedotin, περιλαμβανομένων αντιδράσεων Βαθμού  $\geq 3$  (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα περιφερική νευροπάθεια Βαθμού  $\geq 2$  αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα νέας ή επιδεινούμενης περιφερικής νευροπάθειας, καθώς οι ασθενείς αυτοί μπορεί να απαιτούν καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης του enfortumab vedotin (βλ. Πίνακα 3). Το Padcev θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού  $\geq 3$  (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Διαταραχές του οφθαλμού

Οφθαλμικές διαταραχές, κυρίως ξηροφθαλμία, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για οφθαλμικές διαταραχές. Εξετάστε τη χορήγηση τεχνητών δακρύων για την προφύλαξη από την ξηροφθαλμία και την παραπομπή για οφθαλμολογική αξιολόγηση σε περίπτωση κατά την οποία τα οφθαλμικά συμπτώματα δεν υποχωρούν ή επιδεινώνονται.

#### Εξαγγείωση στο σημείο έγχυσης

Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες συνέβη εξαγγείωση κατά τη χορήγηση του enfortumab vedotin παρατηρήθηκε βλάβη του δέρματος και των μαλακών ιστών (βλ. παράγραφο 4.8). Διασφαλίστε καλή φλεβική πρόσβαση πριν από την έναρξη του Padcev και παρακολουθήστε για πιθανή εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης κατά τη χορήγηση. Εάν παρουσιαστεί εξαγγείωση, διακόψτε την έγχυση και παρακολουθήστε για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

#### Εμβρυϊκή τοξικότητα και αντισύλληψη

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6 και 5.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να διενεργούν τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας με enfortumab vedotin, να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με

enfortumab vedotin συνιστάται να μην κάνουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες έπειτα από την τελευταία δόση του Padcev.

#### Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας με Padcev, συμπεριλαμβανομένης της συνδυαστικής θεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη. Με κάθε συνταγή, στον ασθενή θα πρέπει να δίνεται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα ασθενούς.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το enfortumab vedotin. Η συγχορήγηση enfortumab vedotin και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (υποστρώματα), δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο enfortumab vedotin

##### *Αναστολείς, υποστρώματα ή επαγωγείς του CYP3A4*

Με βάση τη μελέτη μοντέλου φαρμακοκινητικής βασισμένη στη φυσιολογία (PBPK), η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin με κετοконаζόλη (συνδυασμός αναστολέα της P-gp και ισχυρού αναστολέα του CYP3A) προβλέπεται να αυξήσει τη  $C_{max}$  του μη συζευγμένου MMAE και την έκθεση στο AUC σε μικρό βαθμό, χωρίς μεταβολή της έκθεσης στο ADC. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορηγούμενης θεραπείας με αναστολείς του CYP3A4. Οι ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μποσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, τελθιρομυκίνη, βορικοναζόλη) θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά για σημεία τοξικότητας.

Το μη συζευγμένο MMAE δεν προβλέπεται να μεταβάλλει την AUC των συγχορηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη).

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)] μπορεί να μειώσουν την έκθεση του μη συζευγμένου MMAE σε μέτριο βαθμό (βλ. παράγραφο 5.2).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Συνιστάται η διενέργεια τεστ εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με enfortumab vedotin συνιστάται να μην κάνουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες έπειτα από την τελευταία δόση του Padcev.

#### Κύηση

Το Padcev μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, με βάση ευρήματα από μελέτες σε ζώα. Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε θηλυκούς αρουραίους κατέδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του enfortumab vedotin οδήγησε σε μειωμένους αριθμούς βιώσιμων εμβρύων, μειωμένος αριθμός απογόνων και αυξημένες πρώιμες απορροφήσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Padcevan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το enfortumab vedotin απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Padcevan και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

#### Γονιμότητα

Σε αρουραίους η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων enfortumab vedotin, οδήγησε σε τοξικότητα στους όρχεις και μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην ανδρική γονιμότητα. Το MMAE έχει καταδειχθεί ότι έχει ανευγενικές ιδιότητες (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν συνιστάται να καταψύξουν και να αποθηκεύσουν δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του Padcevan στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Padcevan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

##### *Enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη*

Όταν το enfortumab vedotin χορηγείται σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της πεμπρολιζουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

#### Μυοδιηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Η ασφάλεια του enfortumab vedotin αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε 167 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση enfortumab vedotin 1,25 mg/kg σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε μια μελέτη φάσης 3 (EV-303) (βλ. Πίνακα 5). Οι ασθενείς εκτέθηκαν στο enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη για διάμεση διάρκεια 6,3 μηνών (εύρος: 0,03 έως 19,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης μόνο στο enfortumab vedotin ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 0,03 έως 14,1 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη ήταν κνησμός (47,3%), αλωπεκία (34,7%), διάρροια (34,1%), κόπωση (32,3%), αναιμία (30,5%), μειωμένη όρεξη (28,1%), δυσγευσία (28,1%), ναυτία (25,7%), εξάνθημα (25,1%), ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (24%), σωματικό βάρος μειωμένο (19,8%), αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη (19,2%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (16,2%), ξηροδερμία (15%), υποθυρεοειδισμός (14,4%), περιφερική αισθητική νευροπάθεια (13,8%), υπεργλυκαιμία (12,6%) και νευροπάθεια περιφερική (10,2%).

Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ( $\geq 2\%$ ) ήταν η διάρροια (2,4%). Σαράντα ένα τοις εκατό των ασθενών διέκοψαν οριστικά το enfortumab vedotin λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πιο συχνή

ανεπιθύμητη ενέργεια ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησε σε διακοπή ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (2,4%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης του enfortumab vedotin εμφανίστηκαν στο 44% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν διάρροια (4,2%), εξάνθημα (4,2%), ουδετεροπενία (3,6%), κόπωση (3%), υπεργλυκαιμία (3%) και κνησμός (2,4%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης του enfortumab vedotin εμφανίστηκαν στο 17% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν εξάνθημα (2,4%) και σωματικό βάρος μειωμένο (2,4%).

#### Ανεγχείρητος ή μεταστατικός καρκίνος του ουροθηλίου

Η ασφάλεια του enfortumab vedotin αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε 564 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση enfortumab vedotin 1,25 mg/kg σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε μία μελέτη φάσης 2 (EV-103) και μία μελέτη φάσης 3 (EV-302) (βλ. Πίνακα 5). Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη για διάμεση διάρκεια 9,4 μηνών (εύρος: 0,3 έως 34,4 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη ήταν περιφερική αισθητική νευροπάθεια (53,4%), κνησμός (41,1%), κόπωση (40,4%), διάρροια (39,2%), αλωπεκία (38,5%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (36%), σωματικό βάρος μειωμένο (36%), μειωμένη όρεξη (33,9%), ναυτία (28,4%), αναιμία (25,7%), δυσγευσία (24,3%), ξηροδερμία (18,1%), αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (16,8%), υπεργλυκαιμία (16,7%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (15,4%), ξηροφθαλμία (14,4%), έμετος (13,3%), εξάνθημα κηλιδώδες (11,3%), υποθυρεοειδισμός (10,5%) και ουδετεροπενία (10,1%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) ήταν η διάρροια (3%) και η πνευμονίτιδα (2,3%). Τριάντα έξι τοις εκατό των ασθενών διέκοψαν οριστικά το enfortumab vedotin λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησαν σε διακοπή ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (12,2%) και το εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (2%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης του enfortumab vedotin εμφανίστηκαν στο 72% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (17%), το εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (6,9%), διάρροια (4,8%), κόπωση (3,7%), πνευμονίτιδα (3,7%), υπεργλυκαιμία (3,4%), ουδετεροπενία (3,2%), αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (3%), ο κνησμός (2,3%) και η αναιμία (2%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης του enfortumab vedotin εμφανίστηκαν στο 42,4% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (9,9%), το εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (6,4%), κόπωση (3,2%), διάρροια (2,3%) και ουδετεροπενία (2,1%).

#### *Enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία*

Η ασφάλεια του enfortumab vedotin αξιολογήθηκε ως μονοθεραπεία σε 793 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση enfortumab vedotin 1,25 mg/kg σε δύο μελέτες φάσης 1 (τις EV-101 και EV-102), τρεις μελέτες φάσης 2 (τις EV-103, EV-201 και EV-203) και μία μελέτη φάσης 3 (την EV-301).

(βλ. Πίνακα 5). Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε enfortumab vedotin για διάμεση διάρκεια 4,7 μηνών (εύρος: 0,3 έως 55,7 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το enfortumab vedotin ήταν αλωπεκία (47,7%), μειωμένη όρεξη (47,2%), κόπωση (46,8%), διάρροια (39,1%), περιφερική αισθητική νευροπάθεια (38,5%), ναυτία (37,8%), κνησμός (33,4%), δυσγευσία (30,4%), αναιμία (29,1%), σωματικό βάρος μειωμένο (25,2%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (23,6%), ξηροδερμία (21,8%), έμετος (18,7%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (17%), υπεργλυκαιμία, (14,9%), ξηροφθαλμία (12,7%), αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη (12,7%) και εξάνθημα (11,6%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) ήταν διάρροια (2,1%) και υπεργλυκαιμία (2,1%). Το είκοσι ένα τοις εκατό των ασθενών διέκοψε οριστικά το enfortumab vedotin εξαιτίας της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησε σε διακοπή της δόσης ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (4,8%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης εμφανίστηκαν στο 62% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησαν σε διακοπή της δόσης ήταν περιφερική αισθητική νευροπάθεια (14,8%), κόπωση (7,4%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (4%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (3,4%), αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη (3,2%), αναιμία (3,2%), υπεργλυκαιμία (3,2%), αριθμό ουδετερόφιλων μειωμένο (3%), διάρροια (2,8%), εξάνθημα (2,4%) και περιφερική κινητική νευροπάθεια (2,1%). Το τριάντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών χρειάστηκαν μείωση της δόσης λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν η περιφερική αισθητική νευροπάθεια (10,3%), η κόπωση (5,3%), εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (4,2%) και η μειωμένη όρεξη (2,1%).

### Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη ή αναφέρθηκαν από τη χρήση του enfortumab vedotin μετά την κυκλοφορία του παρατίθενται σε αυτή την παράγραφο ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\,000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\,000$  έως  $< 1/1\,000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\,000$ ), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σε σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin**

| Συχνότητα                                                 | Μονοθεραπεία                                                                                                                                                   | Σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις</b>                         |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                 |
| Πολύ συχνές                                               | Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος                                                                                                                               | Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος                                                                                                                                                |
| Συχνές                                                    | Σήψη, πνευμονία                                                                                                                                                | Σήψη, πνευμονία                                                                                                                                                                 |
| Μη γνωστής συχνότητας <sup>1</sup>                        | Μυκητίαση                                                                                                                                                      | Μυκητίαση                                                                                                                                                                       |
| <b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b> |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                 |
| Πολύ συχνές                                               | Αναιμία                                                                                                                                                        | Αναιμία                                                                                                                                                                         |
| Συχνές                                                    | Θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία                                                                                                                                    | Θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία                                                                                                                                                     |
| Μη γνωστής συχνότητας <sup>1</sup>                        | Ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος                                                                                         | Ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος                                                                                                          |
| <b>Ενδοκρινικές διαταραχές</b>                            |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                 |
| Πολύ συχνές                                               |                                                                                                                                                                | Υποθυρεοειδισμός                                                                                                                                                                |
| <b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>             |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                 |
| Πολύ συχνές                                               | Υπεργλυκαιμία, μειωμένη όρεξη                                                                                                                                  | Υπεργλυκαιμία, μειωμένη όρεξη                                                                                                                                                   |
| Μη γνωστής συχνότητας <sup>1</sup>                        | Διαβητική κετοξέωση                                                                                                                                            | Διαβητική κετοξέωση                                                                                                                                                             |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                 |
| Πολύ συχνές                                               | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσγευσία                                                                                                                    | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσγευσία                                                                                                                                     |
| Συχνές                                                    | Νευροπάθεια περιφερική, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, παραισθησία, υπαισθησία, διαταραχές βάδισης, μυϊκή αδυναμία | Νευροπάθεια περιφερική, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, παραισθησία, υπαισθησία, διαταραχές βάδισης, μυϊκή αδυναμία, νευροτοξικότητα |

| Συχνότητα                                                                  | Μονοθεραπεία                                                                                                                                                                                                                                                                           | Σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Όχι συχνές                                                                 | Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, νευροτοξικότητα, κινητική δυσλειτουργία, δυσαισθησία, μυϊκή ατροφία, νευραλγία, παράλυση περονιαίου νεύρου, απώλεια αισθητικότητας, αίσθηση καύσου του δέρματος, αίσθηση καύσου                                                       | Δυσαισθησία, πολυνευροπάθεια, μυασθένεια gravis, νευραλγία, παράλυση περονιαίου νεύρου, αίσθηση καύσου του δέρματος                                                                                                                                                                    |
| <b>Διαταραχές του οφθαλμού</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Πολύ συχνές                                                                | Ξηροφθαλμία                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ξηροφθαλμία                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Συχνές                                                                     | Πνευμονίτιδα/ILD <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          | Πνευμονίτιδα/ILD <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Πολύ συχνές                                                                | Διάρροια, έμετος, ναυτία                                                                                                                                                                                                                                                               | Διάρροια, έμετος, ναυτία                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Πολύ συχνές                                                                | Αλωπεκία, κνησμός, εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, ξηροδερμία                                                                                                                                                                                                                     | Αλωπεκία, κνησμός, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, ξηροδερμία                                                                                                                                                                                                                               |
| Συχνές                                                                     | Φαρμακευτικό εξάνθημα, απολέπιση δέρματος, επιπεφυκίτιδα, δερματίτιδα πομφολυγώδης, φλύκταινες, στοματίτιδα, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φουσαλιδώδες | Εξάνθημα, απολέπιση δέρματος, επιπεφυκίτιδα, δερματίτιδα πομφολυγώδης, φλύκταινες, στοματίτιδα, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες, εξάνθημα φουσαλιδώδες, δερματίτιδα |
| Όχι συχνές                                                                 | Δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πεμφιγοειδές, εξάνθημα κηλιδοφουσαλιδώδες, δερματίτιδα, δερματίτιδα αλλεργική, δερματίτιδα από επαφή, παράτριμμα, ερεθισμός δέρματος, δερματίτιδα από στάση, φλύκταινα με αιματηρό υγρό              | Φαρμακευτικό εξάνθημα, δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πεμφιγοειδές, αλλεργική δερματίτιδα, δερματίτιδα από επαφή, παράτριμμα, ερεθισμός δέρματος, δερματίτιδα από στάση                                                             |
| Μη γνωστής συχνότητας <sup>1</sup>                                         | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, υπέρχρωση του δέρματος,                                                                                                                                                                                                                                   | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, υπέρχρωση του δέρματος,                                                                                                                                                                                                                                   |

| <b>Συχνότητα</b>                                                        | <b>Μονοθεραπεία</b>                                                                                                                        | <b>Σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη</b>                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | αποχρωματισμένο δέρμα, διαταραχές μελάγχρωσης, σύνδρομο Stevens-Johnson, επιδερμική νέκρωση, εκτεταμένο φαρμακευτικό λειχηνοειδές εξάνθημα | αποχρωματισμένο δέρμα, διαταραχές μελάγχρωσης, σύνδρομο Stevens-Johnson, επιδερμική νέκρωση, εκτεταμένο φαρμακευτικό λειχηνοειδές εξάνθημα |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |
| Όχι συχνές                                                              |                                                                                                                                            | Μυοσίτιδα                                                                                                                                  |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>            |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |
| Πολύ συχνές                                                             | Κόπωση                                                                                                                                     | Κόπωση                                                                                                                                     |
| Συχνές                                                                  | Εξαγγείωση στο σημείο έγχυσης                                                                                                              | Εξαγγείωση στο σημείο έγχυσης                                                                                                              |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>                                           |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |
| Πολύ συχνές                                                             | Αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο                                           | Αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο                                           |
| Συχνές                                                                  |                                                                                                                                            | Λιπάση αυξημένη                                                                                                                            |
| <b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>     |                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |
| Συχνές                                                                  | Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση                                                                                                     | Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση                                                                                                     |

<sup>1</sup>Με βάση την εμπειρία από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά παγκοσμίως.

<sup>2</sup>Περιλαμβάνει: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αυτοάνοση πνευμονοπάθεια, πνευμονική νόσο που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, διάμεση πνευμονοπάθεια, αδιαφάνεια των πνευμόνων, οργανωτική πνευμονία, πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, πνευμονική τοξικότητα, πνευμονική σαρκοείδωση και σαρκοείδωση.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

### *Ανοσογονικότητα*

Συνολικά 159 ασθενείς ελέγχθηκαν για ανοσογονικότητα έναντι του enfortumab vedotin μετά από enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη για τη θεραπεία του MIBC. Τρεις ασθενείς επιβεβαιώθηκαν ως θετικοί κατά την αρχική αξιολόγηση για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA), και από τους ασθενείς που ήταν αρνητικοί κατά την αρχική αξιολόγηση (n=156), συνολικά 2 ασθενείς (1,3%) ήταν θετικοί μετά την αρχική αξιολόγηση.

Συνολικά 490 ασθενείς ελέγχθηκαν για ανοσογονικότητα έναντι του enfortumab vedotin μετά από enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη για τη θεραπεία του ανεγχείρητου ή μεταστατικού ουροθηλιακού καρκίνου. 24 ασθενείς επιβεβαιώθηκαν ότι ήταν θετικοί κατά την αρχική αξιολόγηση για ADA και στους ασθενείς που ήταν αρνητικοί κατά την αρχική αξιολόγηση (n=466), συνολικά 14 ασθενείς (3%) ήταν θετικοί μετά την αρχική αξιολόγηση.

Συνολικά 697 ασθενείς ελέγχθηκαν για ανοσογονικότητα με το enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ως μονοθεραπεία. Δεκαέξι ασθενείς επιβεβαιώθηκε ότι ήταν θετικοί κατά την αρχική αξιολόγηση για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) και στους ασθενείς που ήταν αρνητικοί κατά την αρχική αξιολόγηση (n=681), συνολικά 24 ασθενείς (3,5%) ήταν θετικοί μετά από την αρχική αξιολόγηση.

Η επίπτωση του σχηματισμού αντισωμάτων έναντι του enfortumab vedotin που προέκυψε από τη θεραπεία ήταν σε συμφωνία όταν αξιολογήθηκε μετά τη χορήγηση του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη.

Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών με αντισώματα έναντι του Padcev, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την πιθανή επίδραση της ανοσογονικότητας στην αποτελεσματικότητα, στην ασφάλεια ή στη φαρμακοκινητική.

### *Δερματικές αντιδράσεις*

Σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη οι δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 89% (648) από τους 731 ασθενείς και η πλειονότητα αυτών των δερματικών αντιδράσεων περιελάμβανε κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα και βλατιδώδες εξάνθημα. Σοβαρές (Βαθμού 3 ή 4) δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 19% (135) των ασθενών (Βαθμού 3: 17%, Βαθμού 4: 2%). Θανατηφόρο συμβάν τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης εμφανίστηκε σε έναν ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 1,6 μήνες (εύρος: 0,1 έως 17,2 μήνες). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν δερματικές αντιδράσεις και είχαν δεδομένα σχετικά με την ύφεση (n=496), το 76% είχε πλήρη ύφεση, το 16% είχε μερική βελτίωση και το 8% δεν είχε καμία βελτίωση κατά την τελευταία αξιολόγηση. Από το 24% των ασθενών με υπολειμματικές δερματικές αντιδράσεις κατά την τελευταία αξιολόγηση, το 25% είχε συμβάντα Βαθμού  $\geq 2$ .

Σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία, οι δερματικές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν σε 57% (452) από τους 793 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Σοβαρές (Βαθμού 3 ή 4) δερματικές αντιδράσεις παρουσιάστηκαν σε 14% (108) από τους ασθενείς και η πλειονότητα αυτών των αντιδράσεων περιλάμβανε εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, στοματίτιδα, εξάνθημα ερυθηματώδες, εξάνθημα ή φαρμακευτικό εξάνθημα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 0,7 μήνες (εύρος: 0,1 έως 8,2 μήνες). Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 4,3% (34) των ασθενών. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν

δερματικές αντιδράσεις και είχαν δεδομένα σχετικά με την υποχώρηση (n=366), το 61% είχε πλήρη υποχώρηση, το 24% είχε μερική βελτίωση και το 15% δεν είχε καμία βελτίωση κατά τη στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης. Από το 39% των ασθενών με υπολειπόμενες δερματικές αντιδράσεις κατά την τελευταία αξιολόγηση, το 38% είχε συμβάντα Βαθμού  $\geq 2$ .

#### *Πνευμονίτιδα/ILD*

Σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη η πνευμονίτιδα/ILD εκδηλώθηκε σε 9,4% (69) από τους 731 ασθενείς. Σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) πνευμονίτιδα/ILD εκδηλώθηκε σε 20 ασθενείς (Βαθμού 3: 2,3%, Βαθμού 4: 0,4%). Η πνευμονίτιδα/ILD οδήγησε σε διακοπή του enfortumab vedotin σε ποσοστό 2,1% των ασθενών. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν θανατηφόρο συμβάν πνευμονίτιδας/ILD. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση οποιουδήποτε βαθμού πνευμονίτιδας/ILD ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 0,3 έως 26,2 μήνες).

Σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία, η πνευμονίτιδα/ILD εκδηλώθηκε σε 3,3%(26) από τους 793 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Ένα ποσοστό μικρότερο του 1% των ασθενών εμφάνισε σοβαρή πνευμονίτιδα/ILD (Βαθμού 3 ή 4) (Βαθμού 3: 0,5%, Βαθμού 4: 0,3%). Η πνευμονίτιδα/ILD οδήγησε σε διακοπή του enfortumab vedotin σε 0,5% των ασθενών. Δεν υπήρξαν θάνατοι από πνευμονίτιδα/ILD. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση οποιουδήποτε βαθμού πνευμονίτιδας/ILD ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 0,6 έως 6,0 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 μήνες (εύρος: 0,1 έως 43,0 μήνες). Από τους 26 ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονίτιδα/ILD, οι 8 (30,8%) είχαν υποχώρηση των συμπτωμάτων.

#### *Υπεργλυκαιμία*

Σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία, υπεργλυκαιμία (γλυκόζη αίματος  $>13,9$  mmol/l) παρουσιάστηκε σε 17% (133) από τους 793 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Σοβαρά συμβάντα υπεργλυκαιμίας σημειώθηκαν στο 2,5% των ασθενών, 7% των ασθενών ανέπτυξαν σοβαρή υπεργλυκαιμία (Βαθμού 3 ή 4) και 0,3% των ασθενών παρουσίασαν θανατηφόρα συμβάντα, ένα συμβάν με υπεργλυκαιμία και ένα με διαβητική κετοξέωση. Η επίπτωση υπεργλυκαιμίας Βαθμού 3-4 ήταν σταθερά αυξημένη σε ασθενείς με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και σε ασθενείς με υψηλότερη αιμοσφαιρίνη A1C (HbA1c) κατά την έναρξη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη υπεργλυκαιμίας ήταν 0,5 μήνες (εύρος: 0 έως 20,3 μήνες). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν υπεργλυκαιμία και είχαν δεδομένα σχετικά με την υποχώρηση (n=106), το 66% είχε πλήρη υποχώρηση, το 19% είχε μερική βελτίωση και το 15% δεν είχε καμία βελτίωση κατά τη στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης. Από το 34% των ασθενών με υπολειπόμενη υπεργλυκαιμία κατά την τελευταία αξιολόγηση, το 64% είχε συμβάντα Βαθμού  $\geq 2$ .

#### *Περιφερική νευροπάθεια*

Σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία, η περιφερική νευροπάθεια παρουσιάστηκε σε 53% (422) από τους 793 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Πέντε τοις εκατό των ασθενών παρουσίασαν σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένων αισθητηριακών και κινητικών συμβάντων. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού  $\geq 2$  ήταν 5 μήνες (εύρος: 0,1 έως 20,2 μήνες). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν νευροπάθεια και είχαν δεδομένα σχετικά με την υποχώρηση (n=340), το 14% είχε πλήρη υποχώρηση, το 46% είχε μερική βελτίωση και το 41% δεν είχε καμία βελτίωση κατά τη στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης. Από το 86% των ασθενών με υπολειπόμενη νευροπάθεια κατά την τελευταία αξιολόγηση, το 51% είχε συμβάντα Βαθμού  $\geq 2$ .

## *Οφθαλμικές διαταραχές*

Σε κλινικές μελέτες του enfortumab vedotin ως μονοθεραπεία, το 30% των ασθενών εμφάνισαν ξηροφθαλμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Η θεραπεία διακόπηκε στο 1,5% των ασθενών και το 0,1% των ασθενών διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία λόγω ξηροφθαλμίας. Σοβαρή (Βαθμού 3) ξηροφθαλμία εμφανίστηκε μόνο σε 3 ασθενείς (0,4%). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της ξηροφθαλμίας ήταν 1,7 μήνες (εύρος: 0 έως 30,6 μήνες).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Το enfortumab vedotin σε συνδυασμό με τη πεμπρολιζουμάμπη έχει μελετηθεί σε 202 ασθενείς ηλικίας <65 ετών και σε 529 ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών. Γενικά, οι συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερες σε ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών συγκρινόμενες με ασθενείς ηλικίας <65 ετών, ιδιαίτερα στα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα (58,8% και 40,1% αντίστοιχα) και στα συμβάματα Βαθμού ≥3 (79,8% και 65,3% αντίστοιχα).

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με enfortumab vedotin. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία όπως απαιτείται, λαμβανομένου υπόψη του χρόνου ημιζωής του ADC (3,6 ημέρες) και του MMAE (2,6 ημέρες).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FX13

## Μηχανισμός δράσης

Το enfortumab vedotin είναι μια συζευγμένη ένωση αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που στοχεύει στη Νεκτίνη-4, μια πρωτεΐνη συγκόλλησης που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων του καρκίνου του ουροθηλίου. Αποτελείται από ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG1-κ, συζευγμένο με τον παράγοντα αναστολής μικροσωληνίσκων MMAE, μέσω ενός συνδέτη μαλεϊμιδοκαπρόυλο-βαλίνης-κιτρουλλίνης που μπορεί να διασπαστεί με πρωτεάση. Μη κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αντικαρκινική δράση του enfortumab vedotin οφείλεται στη δέσμευση του ADC σε κύτταρα που εκφράζουν τη Νεκτίνη-4, την οποία ακολουθεί η είσοδος του συμπλέγματος ADC-Νεκτίνης-4 στο εσωτερικό του κυττάρου και η απελευθέρωση του MMAE μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης. Η απελευθέρωση του MMAE αποδιοργανώνει το δίκτυο μικροσωληνίσκων μέσα στο κύτταρο, οδηγώντας κατά συνέπεια σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου, απόπτωση και ανοσογονικό

κυτταρικό θάνατο. Το MMAE που απελευθερώνεται από τα κύτταρα στα οποία στοχεύει το enfortumab vedotin μπορεί να διαχυθεί σε γειτονικά κύτταρα με χαμηλή έκφραση σε Νεκτίνη-4 οδηγώντας σε κυτταροτοξικό κυτταρικό θάνατο. Ο συνδυασμός του enfortumab vedotin με αναστολείς PD-1 έχει ως αποτέλεσμα ενισχυμένη αντικαρκινική δράση, σύμφωνα με τους συμπληρωματικούς μηχανισμούς της επαγόμενης από το MMAE κυτταροτοξικότητας και της επαγωγής ανοσογονικού κυτταρικού θανάτου, συν την υπερενεργοποίηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού μέσω της αναστολής του PD-1.

#### *Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

Στη συνιστώμενη δόση 1,25 mg/kg, το enfortumab vedotin δεν παρέτεινε το μέσο διάστημα QTc σε κλινικά σημαντικό βαθμό με βάση δεδομένα ΗΚΓ από μια μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη*

##### Νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία ασθενών με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για σισπλατίνη

#### EV-303 (KEYNOTE-905)

Η αποτελεσματικότητα του Padcev σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη ως νεοεπικουρική θεραπεία και η συνέχισή του μετά από ριζική κυστεκτομή (Radical Cystectomy, RC) ως επικουρική θεραπεία αξιολογήθηκε στη μελέτη EV-303 (KEYNOTE-905), μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία με enfortumab vedotin και πεμπρολιζουμάμπη έναντι RC και λεμφαδενικού καθαρισμού πυελικών λεμφαδένων (Pelvic Lymph Node Dissection PLND). Τα βασικά κριτήρια καταλληλότητας ήταν ο μη θεραπευμένος cT2-T4aN0M0 ή cT1-T4aN1M0 MIBC σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη, ή την είχαν αρνηθεί, και ήταν κατάλληλοι για RC και PLND, ανεξάρτητα από την κατάσταση PD-L1. Ασθενείς με ενεργό αυτοάνοσο νόσημα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών θεραπείας ή με ιατρική πάθηση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία με enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, νεοεπικουρική και επικουρική μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή μόνο RC και PLND. Ο έλεγχος υποθέσεων ενημερώθηκε για να δοθεί προτεραιότητα στη σύγκριση του σκέλους enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη έναντι του σκέλους RC και PLND μόνο για την EFS. Συνεπώς, η τυχαιοποίηση στο σκέλος μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη διακόπηκε πρόωρα. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας βασίστηκε στη σύγκριση μεταξύ των ακόλουθων θεραπευτικών σκελών:

- Enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη (n=170): Νεοεπικουρική θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάρκεια 30 λεπτών τις Ημέρες 1 και 8 και νεοεπικουρική θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη 200 mg σε διάρκεια 30 λεπτών την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων (21 ημερών) για 3 κύκλους. Μετά την RC και την PLND, επικουρική θεραπεία με enfortumab vedotin 1,25 mg/kg σε διάρκεια 30 λεπτών τις Ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων (21 ημερών) για 6 κύκλους και επικουρική θεραπεία με

πεμπρολιζουμάμπη 200 mg σε διάστημα 30 λεπτών την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων (21 ημερών) για 14 κύκλους.

- RC και PLND μόνο (n=174).

Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας, την εξέλιξη της νόσου που απέκλειε την RC και την PLND, τη μη πραγματοποίηση της RC και της PLND ή την άρνηση αυτών, την υποτροπή της νόσου στη φάση της επικουρικής αγωγής ή την εκδήλωση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική αξιολόγηση, εντός 5 εβδομάδων πριν από την RC και την PLND και 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Μετά την RC και την PLND, η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιήθηκε κάθε 12 εβδομάδες έως και 2 έτη και κάθε 24 εβδομάδες στη συνέχεια. Η τυχαιοποίηση διαστρωματοποιήθηκε κατά στάδιο του όγκου (T2N0 έναντι T3/T4aN0 έναντι T1-T4aN1), την καταλληλότητα για τη χορήγηση σισπλατίνης (μη καταλληλότητα για σισπλατίνη έναντι καταλληλότητας για σισπλατίνη αλλά με άρνηση από τον ασθενή) και τη γεωγραφική περιοχή (Ηνωμένες Πολιτείες έναντι Ευρωπαϊκής Ένωσης έναντι Υπόλοιπου Κόσμου).

Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος: 46 έως 87 ετών). Το 78% ήταν άνδρες και το 78% ήταν λευκοί. Οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας 0-1 (86%) ή 2 (14%) κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG). Το 47% των ασθενών είχε CPS  $\geq 10$  και 52% CPS  $< 10$ . Το 18% ήταν T2N0, 77% T3/T4aN0 και 5% T1-T4aN1. Το 41% των ασθενών είχαν αρχική κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 60$  ml/min, 59% είχαν  $< 60$  ml/min αλλά  $\geq 30$  ml/min και 0,3% είχαν  $< 30$  ml/min, αντίστοιχα. Το 91% των ασθενών είχαν ιστολογία ουροθηλιακού καρκινώματος. 4% είχε ουροθηλιακό καρκίνωμα μαζί με πλακώδη διαφοροποίηση, 3% είχε ουροθηλιακό καρκίνωμα με αδενική διαφοροποίηση και 2% είχε ουροθηλιακό καρκίνωμα με άλλη ιστολογική παραλλαγή.

Στον συνολικό πληθυσμό, 149 (88%) ασθενείς στο σκέλος enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη και 156 (90%) ασθενείς στο σκέλος RC και PLND μόνο υποβλήθηκαν σε RC και PLND. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, 100 ασθενείς ξεκίνησαν επικουρική θεραπεία και 43 ασθενείς ολοκλήρωσαν όλους τους προγραμματισμένους κύκλους.

Ο δείκτης μέτρησης για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (Event-Free Survival, EFS) όπως αξιολογήθηκε με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR). Οι δείκτες μέτρησης για τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) όπως αξιολογήθηκαν με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη παθολογοανατομική αξιολόγηση (Blinded Independent Pathology Review, BIPR).

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην EFS, την OS και την pCR για ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία με enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με RC και PLND μόνο. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για αυτήν τη μελέτη ήταν 18,5 μήνες (εύρος: 0,6 έως 53,7 μήνες).

Ο Πίνακας 6, καθώς και οι Εικόνες 1 και 2, συνοψίζουν τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη EV-303.

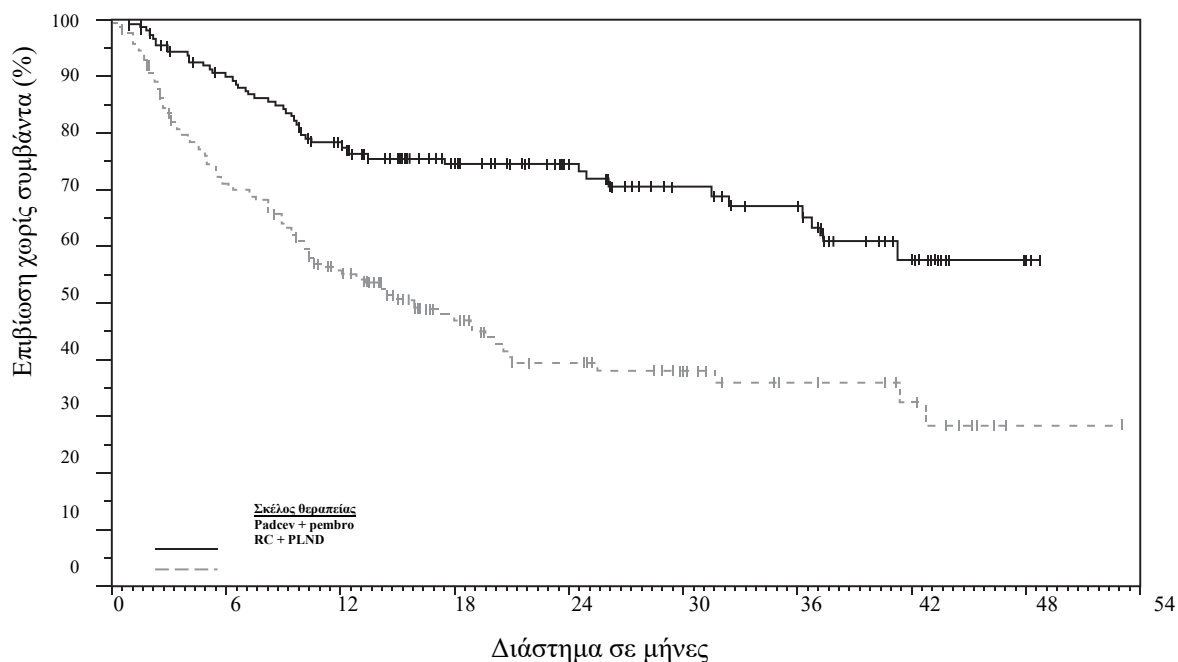
**Πίνακας 6. Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μελέτη EV-303**

| Καταληκτικό σημείο                                    | Padcev +<br>πεμπρολίζουμάμπη<br>n=170 | RC + PLND μόνο<br><br>n=174 |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Επιβίωση χωρίς συμβάντα <sup>α</sup>                  |                                       |                             |
| Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)                       | 48 (28.2)                             | 95 (54,6)                   |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) <sup>β</sup>           | Δ/Ε (37,3, Δ/Ε)                       | 15,7 (10,3, 20,5)           |
| Αναλογία κινδύνου <sup>γ</sup> (95% CI)               | 0,40 (0,28, 0,57)                     |                             |
| Μονόπλευρη τιμή p <sup>δ</sup>                        | <0,0001                               |                             |
| Συνολική επιβίωση                                     |                                       |                             |
| Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)                       | 38 (22,4)                             | 68 (39,1)                   |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) <sup>β</sup>           | Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)                        | 41,7 (31,8, Δ/Ε)            |
| Αναλογία κινδύνου <sup>γ</sup> (95% CI)               | 0,50 (0,33, 0,74)                     |                             |
| Μονόπλευρη τιμή p <sup>δ</sup>                        | 0,0002                                |                             |
| Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση                  |                                       |                             |
| Αριθμός ασθενών με pCR                                | 97                                    | 15                          |
| Ποσοστό pCR (%) (95% CI)                              | 57,1 (49,3, 64,6)                     | 8,6 (4,9, 13,8)             |
| Εκτίμηση διαφοράς θεραπείας (%) (95% CI) <sup>ε</sup> | 48,3 (39,5, 56,5)                     |                             |
| Μονόπλευρη τιμή p <sup>ε</sup>                        | <0,000001                             |                             |

Δ/Ε: Δεν επιτεύχθηκε.

- α. Η EFS ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμβάντα: εξέλιξη της νόσου με ακτινολογική εξέταση που αποκλείει χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη θεραπεία, όπως αξιολογείται με BICR πριν από την RC + PLND· Αποτυχία υποβολής σε χειρουργική επέμβαση για συμμετέχοντες με υπολειμματική μυοδιηθητική νόσο και οποιαδήποτε νόσο επιβεβαιωμένη ακτινολογικά· Μακροχρόνια υπολειμματική νόσος που απομένει κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης (χειρουργός που δεν μπορεί να ολοκληρώσει χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη θεραπεία λόγω ανεγχείρητου όγκου ή νεοανακαλυφθείσας μεταστατικής νόσου)· Τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή μετά από RC + PLND, όπως αξιολογείται με αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία με BICR ή/και βιοψία – εάν η βιοψία δεν είναι εφικτή για λόγους ασφάλειας του συμμετέχοντος, η αξονική τομογραφία/μαγνητική τομογραφία μόνο θα είναι επαρκής· Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία.
- β. Με βάση εκτιμήσεις Kaplan-Meier.
- γ. Με βάση το διαστρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox με τη μέθοδο tie handling του Efron με τη θεραπεία ως συμμεταβλητή.
- δ. Με βάση τη διαστρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank.
- ε. Με βάση τη διαστρωματοποιημένη μέθοδο Miettinen και Nurminen.

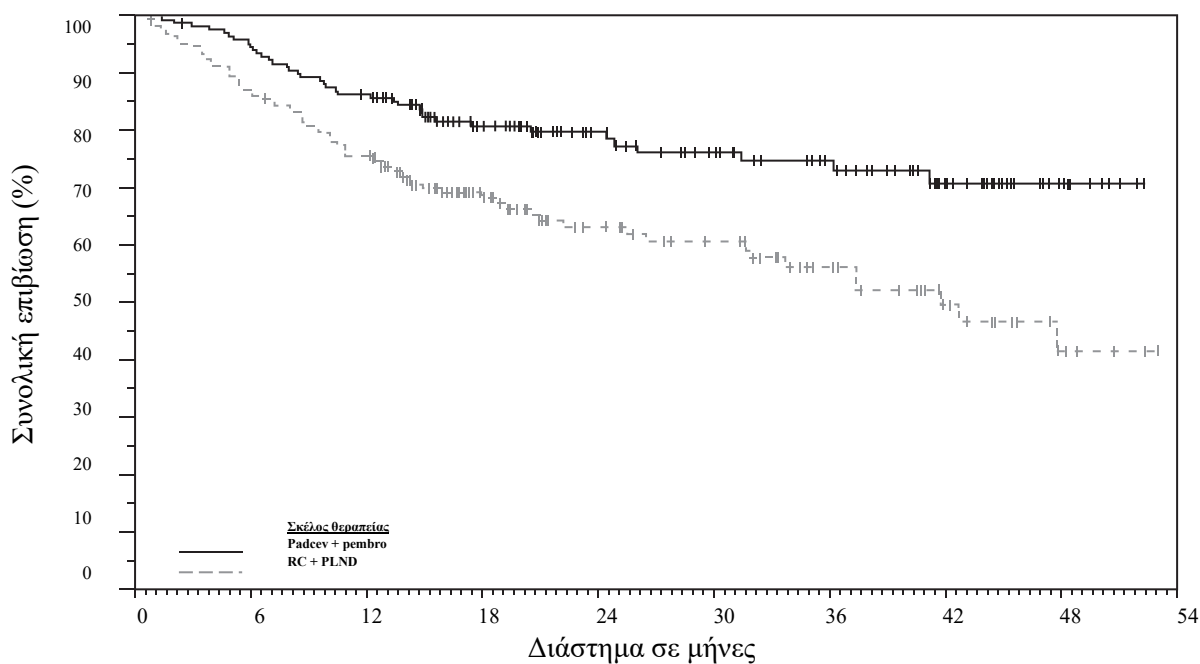
**Εικόνα 1. Διάγραμμα επιβίωσης χωρίς συμβάντα Kaplan Meier, EV-303**



Αριθμός σε κίνδυνο

|                 |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |
|-----------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| Padcev + pembro | 170 | 140 | 116 | 73 | 56 | 42 | 35 | 16 | 3 | 0 |
| RC + PLND       | 174 | 116 | 84  | 48 | 33 | 22 | 14 | 9  | 1 | 0 |

**Εικόνα 2. Διάγραμμα συνολικής επιβίωσης Kaplan Meier, EV-303**



Αριθμός σε κίνδυνο

|                 |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |
|-----------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|
| Padcev + pembro | 170 | 159 | 144 | 94 | 68 | 56 | 45 | 28 | 10 | 0 |
| RC + PLND       | 174 | 150 | 130 | 75 | 54 | 45 | 30 | 18 | 6  | 0 |

Τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός ουροθηλιακός καρκίνος χωρίς προηγούμενη θεραπεία

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Η αποτελεσματικότητα του Padcev σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη αξιολογήθηκε στη μελέτη EV-302 (KEYNOTE-A39), μια ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, στην οποία εντάχθηκαν 886 ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο,

οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία μετά από κυστεκτομή συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη εφόσον η υποτροπή προέκυψε >12 μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν μη κατάλληλοι για θεραπεία με σισπλατίνη εφόσον παρουσίαζαν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 30-59 ml/min, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG  $\geq 2$ , απώλεια ακοής Βαθμού  $\geq 2$  ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III κατά New York Heart Association (NYHA).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη (σκέλος Α) είτε γεμισιταβίνη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη) (σκέλος Β). Οι ασθενείς στο σκέλος Α έλαβαν enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάρκεια 30 λεπτών τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών ακολουθούμενο από πεμπρολιζουμάμπη 200 mg την Ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών περίπου 30 λεπτά μετά το enfortumab vedotin. Οι ασθενείς στο σκέλος Β έλαβαν γεμισιταβίνη 1000 mg/m<sup>2</sup> που χορηγήθηκε τις Ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών με σισπλατίνη 70 mg/m<sup>2</sup> ή καρβοπλατίνη (AUC = 4,5 ή 5 mg/ml/min σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες) που χορηγήθηκε την Ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή την ολοκλήρωση του μέγιστου αριθμού κύκλων θεραπείας (6 κύκλοι για χημειοθεραπεία, 35 κύκλοι για πεμπρολιζουμάμπη, χωρίς καθορισμένο μέγιστο για enfortumab vedotin).

Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος χημειοθεραπείας με βάση τη γεμισιταβίνη και την πλατίνα επιτράπη να λάβουν ανοσοθεραπεία συντήρησης (π.χ. αβελουμάμπη). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την καταλληλότητα για τη χορήγηση σισπλατίνης (καταλληλότητα έναντι μη καταλληλότητας), την έκφραση PD-L1 (CPS  $\geq 10$  έναντι CPS <10) και την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (παρουσία έναντι απουσίας). Η έκφραση PD-L1 βασίστηκε στο kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη εάν είχαν ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, εξελισσόμενη αισθητική ή κινητική νευροπάθεια Βαθμού  $\geq 2$ , μη ελεγχόμενο διαβήτη, όπως ορίζεται από αιμοσφαιρίνη A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  ή HbA1c  $\geq 7\%$  με συμπτώματα σχετιζόμενα με διαβήτη, αυτοάνοσο νόσημα ή ιατρική πάθηση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή, πνευμονίτιδα ή άλλες μορφές διάμεσης πνευμονοπάθειας.

Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος: 22 έως 91 ετών), 77% ήταν άνδρες και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν λευκοί (67%) ή Ασιάτες (22%). Οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (49%), 1 (47%) ή 2 (3%). Το σαράντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν τεκμηριωμένη αρχική τιμή HbA1c <5,7%. Στην αρχική αξιολόγηση, το 95% των ασθενών είχαν μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο και το 5% των ασθενών είχαν ανεγχείρητο ουροθηλιακό καρκίνο. Εβδομήντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν σπλαχνική μετάσταση κατά την αρχική αξιολόγηση, περιλαμβανομένου 22% με ηπατικές μεταστάσεις. Ογδόντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχαν ιστολογικά χαρακτηριστικά ουροθηλιακού καρκινώματος, 6% είχε ουροθηλιακό καρκίνωμα μαζί με μικτού τύπου πλακώδη διαφοροποίηση και 2% είχε ουροθηλιακό καρκίνωμα μαζί με άλλες ιστολογικές παραλλαγές. Σαράντα έξι τοις εκατό των ασθενών δεν ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με σισπλατίνη και το 54% ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με σισπλατίνη κατά την τυχαιοποίηση. Από τους 877 ασθενείς που εξετάστηκαν και είχαν αξιολογήσιμο ιστό για έκφραση PD-L1, το 58% των ασθενών είχαν όγκους που εξέφραζαν PD-L1 με CPS  $\geq 10$  και το 42% είχαν όγκους που εξέφραζαν PD-L1 με CPS <10. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για αυτή τη μελέτη ήταν 17,3 μήνες (εύρος: 0,1 έως 37,2 μήνες).

Οι δείκτες μέτρησης για την κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως αξιολογήθηκαν με BICR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Οι δείκτες μέτρησης για τη δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) όπως αξιολογήθηκε με BICR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1.

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντικές και κλινικά ουσιαστικές βελτιώσεις στην OS, στην PFS) και στο ORR για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με γεμισιταβίνη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Ο Πίνακας 7, καθώς επίσης οι Εικόνες 3 και 4, συνοψίζουν τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη EV-302.

**Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη μελέτη EV-302**

| Καταληκτικό σημείο                                            | Padcev +<br>πεμπρολιζουμάμπη<br>n=442 | Γεμισιταβίνη + πλατίνα<br>n=444 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Συνολική επιβίωση                                             |                                       |                                 |
| Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)                               | 133 (30,1)                            | 226 (50,9)                      |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) <sup>α</sup>                   | 31,5 (25,4; -)                        | 16,1 (13,9; 18,3)               |
| Αναλογία κινδύνου <sup>β</sup> (95% CI)                       | 0,468 (0,376; 0,582)                  |                                 |
| Αμφίπλευρη τιμή p <sup>ς</sup>                                | <0,00001                              |                                 |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου <sup>δ</sup>                 |                                       |                                 |
| Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)                               | 223 (50,5)                            | 307 (69,1)                      |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) <sup>α</sup>                   | 12,5 (10,4; 16,6)                     | 6,3 (6,2; 6,5)                  |
| Αναλογία κινδύνου <sup>β</sup> (95% CI)                       | 0,450 (0,377; 0,538)                  |                                 |
| Αμφίπλευρη τιμή p <sup>ς</sup>                                | <0,00001                              |                                 |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR + PR) <sup>δ,στ</sup> |                                       |                                 |
| Επιβεβαιωμένο ORR (%) (95% CI) <sup>ς</sup>                   | 67,7 (63,1; 72,1)                     | 44,4 (39,7; 49,2)               |
| Αμφίπλευρη τιμή p <sup>ς</sup>                                | <0,00001                              |                                 |
| Διάρκεια ανταπόκρισης <sup>δ,στ</sup>                         |                                       |                                 |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI) <sup>α</sup>                   | Δ/Ε (20,2; -)                         | 7,0 (6,2; 10,2)                 |

Δ/Ε: Δεν επιτεύχθηκε.

α. Με βάση τη συμπληρωματική διλογαριθμική (log-log) μέθοδο μετασχηματισμού (Collett, 1994).

β. Με βάση το διαστρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox. Αναλογία κινδύνου <1 ευνοεί το σκέλος του enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη.

γ. Με βάση τη διαστρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank.

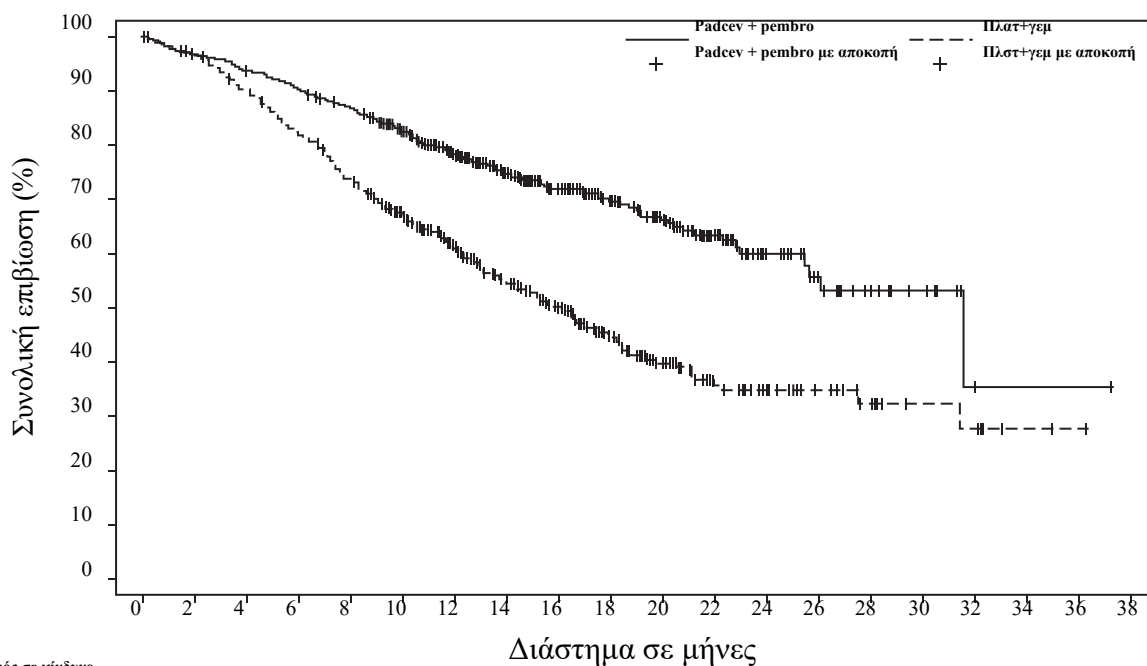
δ. Αξιολογήθηκε με BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v1.1.

ε. Με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson (Clopper 1934).

στ. Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την αρχική αξιολόγηση (n=437 για enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, n=441 για γεμισιταβίνη και πλατίνα). Η διάρκεια της ανταπόκρισης υπολογίστηκε για τους ανταποκριθέντες.

ζ. Με βάση τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel που ελέγχει τους παράγοντες διαστρωματοποίησης (καταλληλότητα για σισπλατίνη, έκφραση PD-L1 και ηπατικές μεταστάσεις) κατά την τυχαιοποίηση.

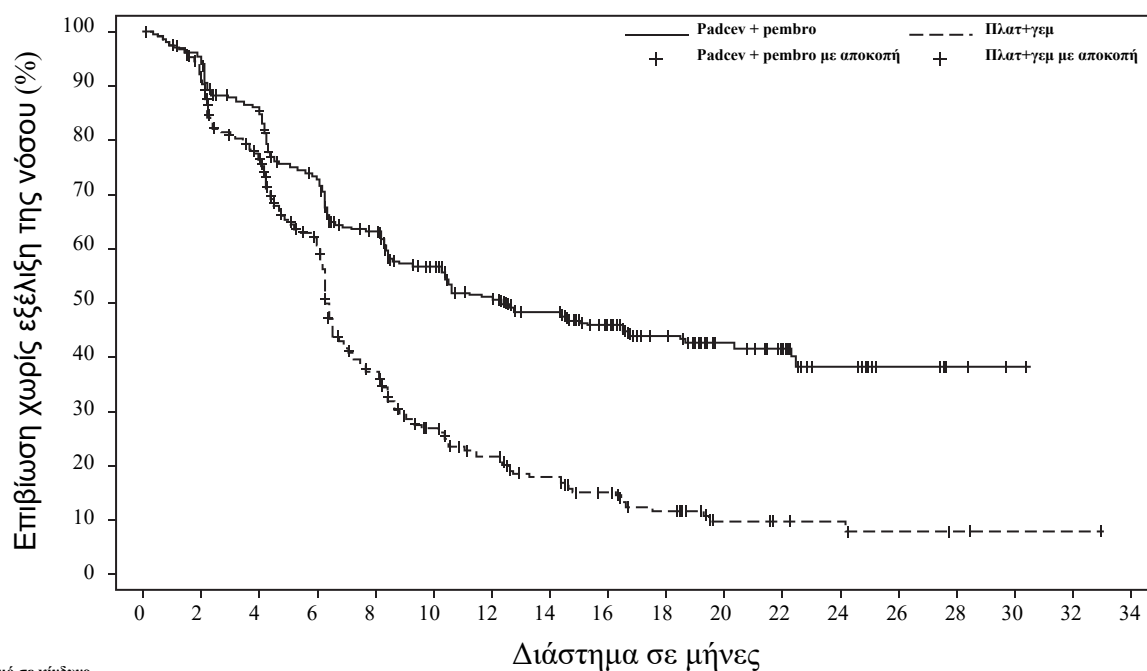
**Εικόνα 3. Διάγραμμα συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier, EV-302**



Αριθμός σε κίνδυνο

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

**Εικόνα 4. Διάγραμμα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου Kaplan-Meier, EV-302**



Αριθμός σε κίνδυνο

|                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |   |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| Padcev + pembro | 442 | 409 | 361 | 303 | 253 | 204 | 167 | 132 | 102 | 73 | 45 | 33 | 17 | 6 | 3 | 1 |
| Πλατ+γεμ        | 444 | 380 | 297 | 213 | 124 | 78  | 56  | 41  | 30  | 19 | 8  | 6  | 5  | 3 | 2 | 1 |

EV-301

Η αποτελεσματικότητα του Padcev ως μονοθεραπεία αξιολογήθηκε στη μελέτη EV-301, μια ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, στην οποία εντάχθηκαν 608 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενως χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα και αναστολέα υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) ή συνδότη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) [τα PFS και ORR αξιολογήθηκαν με την εκτίμηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα RECIST v1.1]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε enfortumab vedotin 1,25 mg/kg κατά τις Ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών, είτε μία από τις ακόλουθες χημειοθεραπείες, σύμφωνα με απόφαση του ερευνητή: δοσεταξέλη 75 mg/m<sup>2</sup> (38%), πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> (36%) ή βινφλουνίνη 320 mg/m<sup>2</sup> (25%) κατά την Ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών.

Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη εάν είχαν ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, εξελισσόμενη αισθητική ή κινητική νευροπάθεια Βαθμού  $\geq 2$ , γνωστό ιστορικό λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV 1 ή 2), ενεργό ηπατίτιδα Β ή C, ή μη ελεγχόμενο διαβήτη, όπως ορίζεται από HbA1c  $\geq 8\%$  ή HbA1c  $\geq 7\%$  με σχετιζόμενα συμπτώματα διαβήτη.

Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος: 30 έως 88 ετών), 77% ήταν άνδρες και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν λευκοί (52%) ή Ασιάτες (33%). Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (40%) ή 1 (60%). Το ενενήντα πέντε τοις εκατό (95%) των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο και το 5% είχαν τοπικά προχωρημένη νόσο. Ογδόντα τοις εκατό των ασθενών είχαν σπλαγγχικές μεταστάσεις, περιλαμβανομένου 31% με ηπατικές μεταστάσεις. Εβδομήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν ιστολογικά χαρακτηριστικά ουροθηλιακού καρκινώματος/καρκινώματος μεταβατικών κυττάρων (TCC), το 14% είχαν καρκίνωμα μεταβατικών κυττάρων σε συνδυασμό με κύτταρα άλλων ιστολογικών χαρακτηριστικών, και περίπου το 10% είχαν άλλες ιστολογικές παραλλαγές. Συνολικά 76 (13%) ασθενείς έλαβαν  $\geq 3$  γραμμές προηγούμενης συστηματικής θεραπείας. Πενήντα δύο τοις εκατό (314) των ασθενών έλαβαν προηγούμενο αναστολέα PD-1, 47% (284) έλαβαν προηγούμενο αναστολέα PD-L1 και ένα πρόσθετο 1% (9) των ασθενών έλαβαν και τους δύο αναστολείς PD-1 και PD-L1. Μόνο 18% (111) των ασθενών παρουσίασαν ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα PD-1 ή PD-L1. Εξήντα-τρία τοις εκατό (383) των ασθενών έλαβαν προηγούμενα σχήματα με βάση την σισπλατίνη, 26% (159) έλαβαν προηγούμενα σχήματα με βάση την καρβοπλατίνη, ενώ ένα πρόσθετο 11% (65) έλαβαν σχήματα με βάση και την σισπλατίνη και την καρβοπλατίνη.

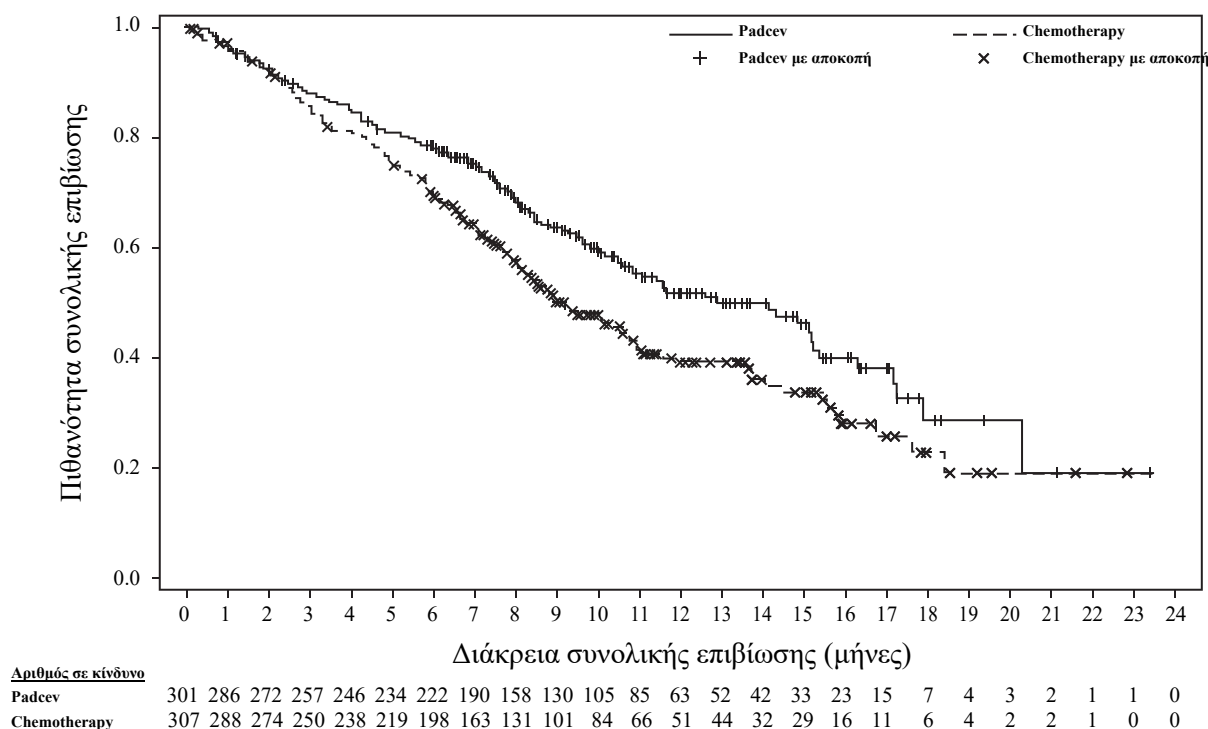
Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τα στοιχεία αποτελεσματικότητας της μελέτης EV-301, μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 11,1 μηνών (95% CI: 10,6 έως 11,6).

**Πίνακας 8. Αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στη μελέτη EV-301**

| Καταληκτικό σημείο                                          | Padcev<br>N=301       | Χημειοθεραπεία<br>N=307 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Συνολική επιβίωση                                           |                       |                         |
| Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)                             | 134 (44,5)            | 167 (54,4)              |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)                              | 12,9 (10,6, 15,2)     | 9,0 (8,1, 10,7)         |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                                  | 0,702 (0,556, 0,886)  |                         |
| Μονόπλευρη τιμή p                                           | 0,00142 <sup>α</sup>  |                         |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου <sup>β</sup>               |                       |                         |
| Αριθμός ασθενών με συμβάντα (%)                             | 201 (66,8)            | 231 (75,2)              |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)                              | 5,6 (5,3, 5,8)        | 3,7 (3,5, 3,9)          |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                                  | 0,615 (0,505, 0,748)  |                         |
| Μονόπλευρη τιμή p                                           | <0,00001 <sup>γ</sup> |                         |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR + PR) <sup>β</sup>  |                       |                         |
| ORR (%) (95% CI)                                            | 40,6 (35,0, 46,5)     | 17,9 (13,7, 22,8)       |
| Μονόπλευρη τιμή p                                           | <0,001 <sup>δ</sup>   |                         |
| Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (%)                            | 4,9                   | 2,7                     |
| Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (%)                            | 35,8                  | 15,2                    |
| Διάρκεια ανταπόκρισης στα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση |                       |                         |
| Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)                              | 7,4 (5,6, 9,5)        | 8,1 (5,7, 9,6)          |

- α. Προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας = 0,00679, μονόπλευρο (προσαρμοσμένο σύμφωνα με τους παρατηρούμενους θανάτους 301 ασθενών).
- β. Αξιολογήθηκε με εκτίμηση από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v. 1.1.
- γ. Προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας = 0,02189, μονόπλευρο (προσαρμοσμένο σύμφωνα με παρατηρούμενα συμβάντα PFS1 432 ασθενών).
- δ. Προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας = 0,025, μονόπλευρο (προσαρμοσμένο σύμφωνα με κλάσμα 100% των πληροφοριών).

**Εικόνα 5. Διάγραμμα συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier, EV-301**



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με enfortumab vedotin σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον ουροθηλιακό καρκίνο (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Κατανομή

Η εκτιμώμενη μέση τιμή του όγκου κατανομής του ADC σε σταθερή κατάσταση ήταν 12,8 L μετά από χορήγηση 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. *In vitro*, η δέσμευση του μη συζευγμένου MMAE στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο κυμαινόταν από 68% έως 82%. Το μη συζευγμένο MMAE δεν ήταν πιθανό να εκτοπίσει ή να εκτοπιστεί από φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή δέσμευση στις πρωτεΐνες. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το μη συζευγμένο MMAE είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης.

### Βιομετασχηματισμός

Ένα μικρό κλάσμα του μη συζευγμένου MMAE που απελευθερώνεται από το enfortumab vedotin μεταβολίζεται. Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός του μη συζευγμένου MMAE πραγματοποιείται κυρίως μέσω οξείδωσης από το CYP3A4.

### Αποβολή

Η μέση κάθαρση του ADC και του μη συζευγμένου MMAE σε ασθενείς ήταν 0,11 L/h και 2,11 L/h, αντίστοιχα. Η αποβολή του ADC παρουσίασε πολυεκθετική μείωση με χρόνο ημιζωής 3,6 ημερών.

Η αποβολή του μη συζευγμένου MMAE φαίνεται ότι περιορίζεται από τον ρυθμό απελευθέρωσής του από το enfortumab vedotin. Η αποβολή του μη συζευγμένου MMAE παρουσίασε πολυεκθετική μείωση με χρόνο ημιζωής 2,6 ημερών.

### Απέκκριση

Το μη συζευγμένο MMAE απεκκρίνεται κυρίως στα κόπρανα και σε ένα μικρότερο ποσοστό στα ούρα. Μετά από εφάπαξ δόση άλλου ADC που περιείχε μη συζευγμένο MMAE, περίπου το 24% της συνολικής χορηγηθείσας ποσότητας του μη συζευγμένου MMAE ανακτήθηκε στα κόπρανα και τα ούρα ως αμετάβλητο μη συζευγμένο MMAE στη διάρκεια 1 εβδομάδας. Η πλειονότητα του ανακτηθέντος μη συζευγμένου MMAE απεκκρίθηκε στα κόπρανα (72%). Παρόμοιο προφίλ απέκκρισης αναμένεται για το μη συζευγμένο MMAE μετά από τη χορήγηση του enfortumab vedotin.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι η ηλικία [εύρος: 24 έως 90 ετών, 60% (450/748) >65 ετών, 19% (143/748) >75 ετών] δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του enfortumab vedotin.

#### *Φυλή και φύλο*

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η φυλή [69% (519/748) λευκοί, 21% (158/748) Ασιάτες, 1% (10/748) μαύροι και 8% (61/748) άλλο ή μη γνωστό] και το φύλο [73% (544/748) άνδρες] δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του enfortumab vedotin.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του ADC και του μη συζευγμένου MMAE αξιολογήθηκε μετά τη χορήγηση 1,25 mg/kg enfortumab vedotin σε ασθενείς με ήπια (CrCL >60–90 ml/min), μέτρια (CrCL 30–60 ml/min) και σοβαρή (CrCL 15–<30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση AUC του ADC ή του μη συζευγμένου MMAE σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το enfortumab vedotin δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCL <15 ml/min).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση του ADC, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση κατά 37% και 16% της μέσης συγκέντρωσης του μη συζευγμένου MMAE σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο με ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία αντίστοιχα, με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη 1 έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST ή ολική χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το enfortumab vedotin έχει μελετηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (n=5) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (n=1). Η επίδραση της μέτριας ή της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη >1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST) ή της μεταμόσχευσης ήπατος στην φαρμακοκινητική του ADC ή του μη συζευγμένου MMAE δεν είναι γνωστή.

### Προβλέψεις μοντέλου φαρμακοκινητικής με βάση τη φυσιολογία

Η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin με κετοконаζόλη (συνδυασμός αναστολέα της P-gr και ισχυρού αναστολέα του CYP3A) προβλέπεται να αυξήσει τη  $C_{max}$  του μη συζευγμένου MMAE και την έκθεση στην AUC σε μικρό βαθμό, χωρίς μεταβολή της έκθεσης στο ADC.

Η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin με ριφαμπίνη (συνδυασμός επαγωγέα της P-gr και ισχυρού επαγωγέα του CYP3A) προβλέπεται να μειώσει τη  $C_{max}$  του μη συζευγμένου MMAE και την έκθεση στην AUC σε μέτριο βαθμό, χωρίς μεταβολή της έκθεσης στο ADC. Η πλήρης επίδραση της ριφαμπίνης στο  $C_{max}$  του μη συζευγμένου MMAE ενδέχεται να υποτιμηθεί στο μοντέλο φαρμακοκινητικής με βάση τη φυσιολογία (PBPK).

Η ταυτόχρονη χρήση του enfortumab vedotin αναμένεται να μην επηρεάσει την έκθεση στη μιδαζολάμη (ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A). *In vitro* μελέτες που χρησιμοποίησαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι το μη συζευγμένο MMAE αναστέλλει το CYP3A4/5, αλλά όχι άλλες ισομορφές του CYP450. Το μη συζευγμένο MMAE δεν προκάλεσε επαγωγή σε μείζονα ένζυμα του CYP450 στα ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα.

#### *In vitro* μελέτες

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το μη συζευγμένο MMAE είναι υπόστρωμα και όχι αναστολέας της μεταφορικής πρωτεΐνης εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr). *In vitro* μελέτες έχουν προσδιορίσει ότι το μη συζευγμένο MMAE δεν είναι υπόστρωμα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα (MRP2), του μεταφορικού πολυπεπτιδίου οργανικού ανιόντος 1B1 ή 1B3 (OATP1B1 ή OATP1B3), του μεταφορέα οργανικού κατιόντος 2 (OCT2) ή του μεταφορέα οργανικού ανιόντος 1 ή 3 (OAT1 ή OAT3). Το μη συζευγμένο MMAE δεν ήταν αναστολέας της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP), της P-gr, των BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ή του OATP1B3 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν ότι το MMAE, δεν είχε διακριτό γονοτοξικό δυναμικό σε έλεγχο αντίστροφης μετάλλαξης (Ames test) ή σε προσδιορισμό μετάλλαξης L5178Y TK+/- λεμφώματος ποντικών. Το MMAE προκάλεσε επαγωγή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε έλεγχο μικροπυρήνων σε αρουραίους, το οποίο είναι συμβατό με τη φαρμακολογική δράση των παραγόντων που προκαλούν αποδιοργάνωση των μικροσωληνίσκων.

Παρατηρήθηκαν δερματικές βλάβες σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους (4 και 13 εβδομάδων) και σε πιθήκους (4 εβδομάδων). Οι αλλαγές του δέρματος ήταν πλήρως αναστρέψιμες στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης 6 εβδομάδων.

Η υπεργλυκαιμία που αναφέρεται στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας τόσο σε αρουραίους όσο και σε πιθήκους και δεν υπήρχαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στο πάγκρεας σε κανένα από τα δύο είδη.

Παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα (μείωση του μεγέθους των απογόνων ή πλήρης απώλεια των απογόνων) και η μείωση του αριθμού των απογόνων αντιπροσωπευόταν από μια αύξηση σε πρώιμες

προσροφήσεις. Το μέσο σωματικό βάρος των εμβρύων που επιβίωσαν στο επίπεδο δόσης 2 mg/kg ήταν μειωμένο σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου.

Οι σκελετικές παραλλαγές του εμβρύου που σχετίζονταν με το enfortumab vedotin θεωρήθηκαν ως καθυστερήσεις της ανάπτυξης. Μια δόση των 2 mg/kg (περίπου παρόμοια με την έκθεση στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο) προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα, θανατηφόρο επίπτωση στο έμβρυο και δομικές παραμορφώσεις μεταξύ των οποίων λαπαροσχιστία, παθολογικά συστραμμένο πίσω άκρο, απουσία πρόσθιου πέλματος, ανώμαλη θέση εσωτερικών οργάνων και συντηγμένο αυχενικό τόξο. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν σκελετικές ανωμαλίες (ασύμμετρα, συντηγμένα, πλήρως οστεοποιημένα και παραμορφωμένα στερνίδια, παραμορφωμένο αυχενικό τόξο και μονόπλευρη οστεοποίηση των θωρακικών κέντρων) και μειωμένο βάρος του εμβρύου.

Η τοξικότητα των όρχεων που παρατηρήθηκε, μόνο σε αρουραίους, αναστράφηκε μερικώς έως το τέλος της περιόδου ανάρρωσης 24 εβδομάδων.

Δεν πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικές προκλινικές μελέτες ασφάλειας με το enfortumab vedotin σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ιστιδίνη  
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική  
Τρεχαλόζη διυδρική  
Πολυσορβικό 20

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια.

#### Ανασυσταμένο διάλυμα στο φιαλίδιο

Από μικροβιολογικής άποψης, μετά την ανασύσταση, το διάλυμα από το(α) φιαλίδιο(α) θα πρέπει να προστεθεί αμέσως στον ασκό έγχυσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση των φιαλιδίων που έχουν ανασυσταθεί αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις έως και 24 ώρες σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C. Μην καταψύχετε.

#### Αραιωμένο διάλυμα χορήγησης δόσης στον ασκό έγχυσης

Από μικροβιολογικής άποψης, μετά την αραιώση στον ασκό έγχυσης, το αραιωμένο διάλυμα μέσα στον ασκό πρέπει να χορηγείται στον ασθενή αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος χορήγησης δόσης αποτελούν

ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 16 ώρες σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης. Μην καταψύχετε.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

##### Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

##### Padceen φιαλίδιο 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I 10 ml με γκρι ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, σφράγιση αλουμινίου 20 mm με πράσινο δακτύλιο και πράσινο καπάκι. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

##### Padceen φιαλίδιο 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I 10 ml με γκρι ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, σφράγιση αλουμινίου 20 mm με ασημένιο δακτύλιο και κίτρινο καπάκι. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

##### Οδηγίες για την παρασκευή και τη χορήγηση

##### *Ανασύσταση σε φιαλίδιο εφάπαξ δόσης*

1. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ορθό χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.
2. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την προετοιμασία των διαλυμάτων χορήγησης δόσης.
3. Υπολογίστε τη συνιστώμενη δόση με βάση το βάρος του ασθενούς για να καθορίσετε τον αριθμό και την περιεκτικότητα (20 mg ή 30 mg) των φιαλιδίων που απαιτούνται.
4. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο ως ακολούθως και, εάν είναι εφικτό, κατευθύνετε τη ροή του στείρου ύδωρ για ενέσιμα προς τα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι:
  - a. Φιαλίδιο των 20 mg: Προσθέστε 2,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.
  - b. Φιαλίδιο των 30 mg: Προσθέστε 3,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Περιδινήστε αργά κάθε φιαλίδιο, έως ότου το περιεχόμενο διαλυθεί πλήρως. Αφήστε το(α) ανασυσταθέν φιαλίδιο(α) να καθιζάνει για τουλάχιστον 1 λεπτό, έως ότου εξαφανιστούν όλες οι φυσαλίδες. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Μην το εκθέτε στο άμεσο ηλιακό φως.
6. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε κάθε φιαλίδιο με ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

### *Αραιώση στον ασκό έγχυσης*

7. Αναρροφήστε την υπολογισμένη ποσότητα της δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετέ την στον ασκό έγχυσης.
8. Αραιώστε το enfortumab vedotin με δεξτρόζη 50 mg/ml (5%), διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα Lactated Ringer's. Το μέγεθος του ασκού έγχυσης θα πρέπει να επιτρέπει τη χορήγηση αρκετής ποσότητας διαλυτικού ώστε να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 0,3 mg/ml έως 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Το αραιωμένο διάλυμα χορήγησης δόσης του enfortumab vedotin είναι συμβατό με τους ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), οξικό αιθυλικό βινύλιο, πολυολεφίνη όπως πολυπροπυλένιο (PP) ή ενδοφλέβιες φιάλες που αποτελούνται από πολυαιθυλένιο (PE), τετραφθαλικό πολυαιθυλένιο τροποποιημένο με γλυκόλη και σετ έγχυσης που αποτελούνται από PVC με πλαστικοποιητή είτε (δισ(2-αιθυλοεξυλο) φθαλικό (DEHP) είτε τριμελλιτικό τρις(2-αιθυλοεξυλο) (TOTM)), PE και με διηθητικές μεμβράνες (μέγεθος πόρων: 0,2-1,2 μm) που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο ή μικτούς εστέρες κυτταρίνης.

9. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας με ήπιες κινήσεις. Μην ανακινείτε τον ασκό. Μην τον εκθέτε στο άμεσο ηλιακό φως.
10. Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε οπτικά τον ασκό έγχυσης για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων ή αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε τον ασκό έγχυσης εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό.
11. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που παραμένει στα φιαλίδια εφάπαξ δόσης.

### *Χορήγηση*

12. Χορηγήστε με βραδεία έγχυση διάρκειας 30 λεπτών από μια ενδοφλέβια γραμμή. Μην χορηγείτε ως ταχεία ενδοφλέβια ή bolus έγχυση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με συσκευή μεταφοράς κλειστού συστήματος που αποτελείται από ακρυλονιτριλικό βουταδιένιο στυρόλιο (ABS), ακρυλικό, ενεργό άνθρακα, μονομερές αιθυλενίου προπυλενίου διενίου, μεθακρυλικό ABS, πολυανθρακικό, πολυισοπρένιο, πολυοξυμεθυλένιο, PP, σιλικόνη, ανοξειδωτο χάλυβα, θερμοπλαστικό ελαστομερές για ανασυσταμένο διάλυμα.

13. Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα από την ίδια γραμμή έγχυσης.
14. Κατά τη χορήγηση συνιστάται η χρήση ενσωματωμένων φίλτρων ή φίλτρων σύριγγας (πορώδες: 0,2-1,2 μm, συνιστώμενα υλικά: πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο, μικτοί εστέρες κυτταρίνης).

### *Απόρριψη*

Κάθε χρησιμοποιήσιμο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Απριλίου 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza AG  
Lonzastrasse  
Visp, 3930  
Ελβετία

BSP Pharmaceuticals S.p.A  
Via Appia Km. 65,561  
04013 Latina Scalo (LT)  
Ιταλία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **– Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **– Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

– **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του Padcevan σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Padcevan θα διατίθεται στην αγορά, θα παρέχονται τα ακόλουθα υλικά στους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Padcevan:

Πακέτο πληροφοριών ασθενούς:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα ασθενούς
  - ο Κάρτα ασθενούς:
    - Πληροφορίες για ασθενείς ότι η θεραπεία με Padcevan μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων όπως SJS, TEN ή άλλα σοβαρά εξανθήματα.
    - Περιγραφή των συμπτωμάτων δερματικών αντιδράσεων και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής δερματικής αντίδρασης.
    - Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρακολουθούν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, ακόμη και σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Padcevan.
    - Στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού που έχει συνταγογραφήσει το Padcevan.
    - Πρέπει να τον συνοδεύει διαρκώς και να επιδεικνύεται σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να παρέχει μια κάρτα ασθενούς σε κάθε συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PADCEV 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
enfortumab vedotin

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει: 20 mg enfortumab vedotin  
Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg enfortumab vedotin

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική και πολυσορβικό 20

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.  
Μην ανακινείτε.  
Για μία χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.  
Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1615/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

PADCEV 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
enfortumab vedotin  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PADCEV 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
enfortumab vedotin

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει: 30 mg enfortumab vedotin.  
Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg enfortumab vedotin

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική και πολυσορβικό 20

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.  
Μην ανακινείτε.  
Για μία χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.  
Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/21/1615/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

PADCEV 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
enfortumab vedotin  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

### **PADCEV**

**(enfortumab vedotin)**

- Να έχετε **πάντοτε** μαζί σας αυτή την κάρτα, ειδικά όταν ταξιδεύετε ή όταν επισκέπτεστε άλλον ιατρό.
- Βεβαιωθείτε ότι επιδεικνύετε αυτή την κάρτα σε οποιονδήποτε ιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο για οποιαδήποτε ιατρική θεραπεία ή σε οποιαδήποτε επίσκεψη στο νοσοκομείο ή την κλινική.
- Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε **αμέσως** με τον ιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ιδίως εκείνες που αναφέρονται σε αυτήν την κάρτα.

## **ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**Το Padcev μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και άλλα σοβαρά εξανθήματα, όπως εκτεταμένο φαρμακευτικό λειχηνοειδές εξάνθημα).**

Μιλήστε αμέσως με τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- εξάνθημα ή κνησμός που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή επανέρχεται μετά τη θεραπεία,
- δερματικές φουσκάλες ή ξεφλούδισμα,
- επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή τη μύτη, το λαιμό ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων,
- πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη,
- ή πρησμένους λεμφαδένες.

Αυτά μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής δερματικής αντίδρασης που μπορεί να συμβεί κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Εάν παρουσιαστεί, ο ιατρός σας θα σας παρακολουθήσει και μπορεί να σας δώσει φάρμακο για τη θεραπεία της πάθησης του δέρματός σας. Μπορεί να διακόψει προσωρινά ή να σταματήσει τη θεραπεία εάν επιδεινωθεί η δερματική σας αντίδραση. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον ιατρό σας.

## **ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΠΑΡΟΧΟΥΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

- Αυτός ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Padcev (enfortumab vedotin), το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των SJS και TEN (κυρίως κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας).
- Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν εξάνθημα ή κνησμό που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή επανεμφανίζεται μετά τη θεραπεία, δερματικές φουσκάλες ή ξεφλούδισμα, επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή τη μύτη, το λαιμό ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων, πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ή διογκωμένους λεμφαδένες.
- Ο πυρετός ή τα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι δερματικής αντίδρασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ξεκινώντας από τον πρώτο κύκλο και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για δερματικές αντιδράσεις. Χρήση για τοπικά κορτικοστεροειδή/αντιισταμινικά μπορούν να ληφθούν υπόψη για ήπιες έως μέτριες δερματικές αντιδράσεις.
- Εάν υπάρχει υποψία SJS ή TEN ή εάν εμφανιστούν πομφολυγώδεις βλάβες, διακόψτε **αμέσως** τη θεραπεία και παραπέμψτε για εξειδικευμένη φροντίδα. Η ιστολογική επιβεβαίωση είναι κρίσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση, καθώς η διάγνωση και η παρέμβαση μπορούν να

- βελτιώσουν την πρόγνωση.
- Εάν εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις SJS ή TEN, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
- Διακοπή της θεραπείας για Βαθμού 2 με πυρετό, επιδείνωση των δερματικών αντιδράσεων Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 μέχρι Βαθμού  $\leq 1$  και συνεχίστε στο ίδιο επίπεδο δόσης ή εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης κατά ένα επίπεδο δόσης. Εξετάστε το ενδεχόμενο παραπομπής σε εξειδικευμένη φροντίδα.

Παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον Αιματολόγο/Ογκολόγο του ασθενούς για περισσότερες πληροφορίες και συμβουλευτείτε τις Πληροφορίες του Προϊόντος για το enfortumab vedotin που διατίθενται στον δικτυακό τόπο <https://www.ema.europa.eu/>.

Το όνομά μου: \_\_\_\_\_  
 Ο αριθμός επικοινωνίας μου: \_\_\_\_\_  
 Άτομο επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης: \_\_\_\_\_  
 Αριθμός επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης: \_\_\_\_\_  
 Όνομα Αιματολόγου/Ογκολόγου/Νοσηλεύτη: \_\_\_\_\_  
 Αριθμός επικοινωνίας: \_\_\_\_\_  
 Αριθμός επικοινωνίας εκτός ωραρίου εργασίας: \_\_\_\_\_  
 Ονομασία του Νοσοκομείου μου: \_\_\_\_\_  
 Αριθμός επικοινωνίας του Νοσοκομείου μου: \_\_\_\_\_  
 Ημερομηνία έναρξης PADCEV: \_\_\_\_\_

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Padcev 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
**Padcev 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
enfortumab vedotin

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Padcev και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Padcev
3. Πώς να πάρετε το Padcev
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Padcev
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Padcev και ποια είναι η χρήση του

Το Padcev περιέχει τη δραστική ουσία enfortumab vedotin, η οποία αποτελείται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα συνδεδεμένο με μια ουσία ικανή να θανατώνει τα καρκινικά κύτταρα. Το μονοκλωνικό αντίσωμα αναγνωρίζει ορισμένα καρκινικά κύτταρα και μεταφέρει την ουσία στα καρκινικά κύτταρα.

Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου που ονομάζεται καρκίνος της ουροδόχου κύστης (ουροθηλιακό καρκίνωμα).

Οι ασθενείς λαμβάνουν το Padcev όταν ο καρκίνος τους έχει εξαπλωθεί στο μυϊκό χιτώνα της ουροδόχου κύστης και πιθανώς σε κοντινά λεμφαδένια, αλλά όχι σε άλλα μέρη του σώματος. Χρησιμοποιείται πριν από τη χειρουργική αφαίρεση της ουροδόχου κύστης (νεοεπικουρική θεραπεία) και συνεχίζεται μετά τη χειρουργική επέμβαση (επικουρική θεραπεία) για να βοηθήσει στην πρόληψη της υποτροπής του καρκίνου.

Το Padcev χορηγείται σε άτομα στα οποία ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

Το Padcev όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία χορηγείται σε άτομα που έχουν λάβει φάρμακο ανοσοθεραπείας και έχουν επίσης λάβει φάρμακο χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνα.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για το άλλο φάρμακο. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Padcev

### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Padcev

- σε περίπτωση αλλεργίας στο enfortumab vedotin ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως εάν:

- έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα δερματικής αντίδρασης:
  - εξάνθημα ή κνησμό που επιδεινώνεται ή επανεμφανίζεται μετά τη θεραπεία,
  - φυσαλίδες ή απολέπιση δέρματος,
  - επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή στη μύτη, στο φάρυγγα ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων,
  - πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη
  - ή διογκωμένους λεμφαδένες.
- αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής δερματικής αντίδρασης που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερους ασθενείς όταν αυτό το φάρμακο χορηγείται μαζί με πεμπρολιζουμάμπη. Εάν εκδηλωθεί, ο γιατρός θα σας παρακολουθήσει και μπορεί να σας χορηγήσει ένα φάρμακο για να αντιμετωπίσει την δερματική πάθηση. Ενδέχεται να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία έως ότου τα συμπτώματα μειωθούν. Εάν η δερματική αντίδραση επιδεινωθεί, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία που παίρνετε. Θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στην Κάρτα Ασθενούς που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Είναι σημαντικό να κρατάτε μαζί σας αυτήν την Κάρτα Ασθενούς και να την δείχνετε σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας βλέπετε.
- εάν έχετε οποιοδήποτε σύμπτωμα υψηλού σακχάρου στο αίμα που περιλαμβάνει: συχνουρία, αυξημένο αίσθημα δίψας, θολή όραση, σύγχυση, υπνηλία, απώλεια όρεξης, μυρωδιά φρούτων στην αναπνοή σας, ναυτία, έμετος, ή στομαχικός πόνος. Ενδέχεται να παρουσιάσετε υψηλό σάκχαρο στο αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- εάν έχετε προβλήματα στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια) ή εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινωμένα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή, της δύσπνοιας ή του βήχα. Αυτά τα προβλήματα στους πνεύμονες μπορεί να εμφανιστούν συχνότερα όταν αυτό το φάρμακο χορηγείται μαζί με πεμπρολιζουμάμπη. Εάν αυτά τα συμπτώματα εκδηλωθούν, ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν ή να μειώσει τη δόση σας. Εάν τα συμπτώματά σας επιδεινωθούν, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας.
- έχετε, ή νομίζετε ότι έχετε, μια μόλυνση. Ορισμένες μολύνσεις μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή.
- εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα που οφείλονται σε προβλήματα των νεύρων (νευροπάθεια) όπως αιμωδία, μυρμηγκιάσματα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα χέρια ή στα πόδια ή μυϊκή αδυναμία. Εάν αυτά τα συμπτώματα παρουσιαστούν, ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση σας έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν. Εάν τα συμπτώματά σας επιδεινωθούν, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία που παίρνετε.
- εάν έχετε οφθαλμικά προβλήματα όπως ξηροφθαλμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Ενδέχεται να παρουσιάσετε ξηροφθαλμία κατά τη λήψη του Padcev.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και Padcev**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. κετοконаζόλη) καθώς μπορεί να αυξήσουν την ποσότητα του Padcev στο αίμα σας. Αν συνήθως παίρνετε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να το αλλάξει και να σας συνταγογραφήσει ένα άλλο φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν είστε έγκυος. Το Padcev μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.

Εάν είστε γυναίκα που ξεκινά αυτό το φάρμακο και μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή του Padcev.

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο αυτό απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και θα μπορούσε να βλάψει το μωρό σας. Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή του Padcev.

Στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο συνιστάται να καταγγύζουν και να αποθηκεύσουν δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία. Οι άνδρες συνιστάται να μην κάνουν παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και για τουλάχιστον 4 μήνες από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## **3. Πώς να πάρετε το Padcev**

Θα λάβετε το Padcev σε νοσοκομείο ή κλινική, υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χορήγηση τέτοιων θεραπειών.

## **Πόσο Padcev θα λάβετε**

Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου είναι 1,25 mg/kg τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 28 ημέρες. Όταν χρησιμοποιείται μαζί με πεμπρολιζουμάμπη, η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου είναι 1,25 mg/kg τις ημέρες 1 και 8 κάθε 21 ημέρες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.

## Πώς θα λάβετε το Padcev

Θα λάβετε το Padcev με ενδοφλέβια έγχυση στη φλέβα σας για 30 λεπτά. Το Padcev θα προστεθεί σε έναν ασκό έγχυσης που περιέχει είτε γλυκόζη, χλωριούχο νάτριο ή διάλυμα Lactated Ringer's πριν από τη χρήση.

## Εάν παραλείψετε μια δόση του Padcev

Είναι πολύ σημαντικό να τηρείτε όλα τα ραντεβού σας για να λάβετε το Padcev. Εάν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε τον ιατρό σας πότε να προγραμματίσετε την επόμενη δόση σας.

## Εάν διακόψετε τη λήψη του Padcev

**Μην** διακόψετε τη θεραπεία με το Padcev εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον ιατρό σας. Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να διακόψει την επίδραση του φαρμάκου.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές:**

- **Δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και άλλα σοβαρά εξανθήματα, όπως το εκτεταμένο φαρμακευτικό λειχηνοειδές εξάνθημα).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία σοβαρής δερματικής αντίδρασης: εξάνθημα ή κνησμός που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή επανεμφανίζεται μετά τη θεραπεία, φυσαλίδες ή απολέπιση του δέρματος, επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα ή στη μύτη, τον φάρυγγα ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων, πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ή διογκωμένους λεμφαδένες (η συχνότητα δεν είναι γνωστή).
- **Υψηλό σάκχαρο στο αίμα (υπεργλυκαιμία).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα υψηλού σακχάρου στο αίμα που περιλαμβάνουν: συχνουρία, αυξημένο αίσθημα δίψας, θολή όραση, σύγχυση, υπνηλία, απώλεια όρεξης, μυρωδιά φρούτων στην αναπνοή σας, ναυτία, έμετος ή στομαχικός πόνος (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).
- **Σοβαρή επιπλοκή του διαβήτη με υψηλά επίπεδα κετονών στο αίμα που μπορεί να κάνουν το αίμα πιο όξινο (διαβητική κετοξέωση) (μη γνωστή συχνότητα).**
- **Προβλήματα στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινωμένα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή, της δύσπνοιας ή του βήχα (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα).
- **Προβλήματα των νεύρων (περιφερική νευροπάθεια, όπως κινητική νευροπάθεια, αισθητικοκινητική νευροπάθεια, παραισθησία, υπαισθησία και μυϊκή αδυναμία).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε μούδιασμα, μυρμηγκιάσματα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα χέρια ή στα πόδια ή μυϊκή αδυναμία (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).
- **Διαρροή του Padcev έξω από τη φλέβα, στους ιστούς γύρω από το σημείο έγχυσης (εξαγγείωση).** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ερυθρότητα, οίδημα, κνησμό ή δυσφορία στο σημείο έγχυσης. Εάν το Padcev διαρρέει από το σημείο έγχυσης ή τη φλέβα στο γύρω δέρμα και στους ιστούς μπορεί να προκαλέσει αντίδραση στο σημείο έγχυσης. Οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να

παρουσιαστούν αμέσως μετά τη χορήγηση της έγχυσης, όμως μερικές φορές μπορεί να παρουσιαστούν ημέρες μετά την έγχυση (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα).

- **Σοβαρή λοίμωξη (σήψη) όταν τα βακτήρια και οι τοξίνες τους κυκλοφορούν στο αίμα που οδηγεί σε βλάβες οργάνων** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα).
- **Λοιμώξεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (μυκητιάσεις)** (μη γνωστή συχνότητα).
- **Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ανθρώπους).
- **Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση**  
Φάρμακα αυτού του τύπου (μονοκλωνικά αντισώματα) μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση όπως:
  - χαμηλή πίεση αίματος
  - πρήξιμο της γλώσσας
  - δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
  - πυρετός
  - ρίγη
  - κοκκίνισμα του δέρματος (ερυθρότητα)
  - φαγούρα
  - εξάνθημα
  - ναυτία (έμετος)
  - αίσθημα γενικής αδιαθεσίας (αδιαθεσία)
- Γενικά, αυτοί οι τύποι αντιδράσεων συμβαίνουν μέσα σε λίγα λεπτά έως αρκετές ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Ωστόσο, μπορεί να αναπτυχθούν περισσότερες από αρκετές ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, αλλά αυτό είναι σπάνιο. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα.

#### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Padcev σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη για καρκίνο της ουροδόχου κύστης που έχει εξαπλωθεί στο μυϊκό χιτώριο της ουροδόχου κύστης και πιθανώς σε κοντινό λεμφαδένα, αλλά όχι σε άλλα μέρη του σώματος και για καρκίνο της ουροδόχου κύστης που έχει εξαπλωθεί ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά:

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- χαμηλά ερυθρά αιμοσφαίρια (αναιμία)
- ναυτία, διάρροια και έμετος
- κόπωση
- μειωμένη όρεξη
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- ξηροφθαλμία
- τριχόπτωση
- απώλεια βάρους
- ξηρό ή κνησμώδες δέρμα
- επίπεδα ή κόκκινα ανυψωμένα εξογκώματα στο δέρμα
- αύξηση ηπατικών ενζύμων [ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)]
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένα (υποθυρεοειδισμός)

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
- μη φυσιολογική βάδιση (διαταραχή βάδισης)
- ερυθρότητα των ματιών
- κνίδωση του δέρματος
- ερυθρότητα του δέρματος
- εξάνθημα
- φλεγμονώδες, κνησμώδες, σκασμένο και κερατινοποιημένο δέρμα
- ερυθρότητα και μυρμήγκιασμα στις παλάμες ή στα πέλματα
- ξεφλούδισμα δέρματος
- στοματικό έλκος
- εξάνθημα με συνοδά συμπτώματα: κνησμός, ερυθρότητα, ερυθρά εξογκώματα ή ερυθρές κηλίδες στο δέρμα, φλύκταινες με υγρό, μεγάλες φουσκάλες, δερματικές βλάβες
- αυξημένα επίπεδα λιπάσης (εξέταση αίματος για τον έλεγχο του παγκρέατος)
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορούν να οδηγήσουν σε αιμορραγία και μώλωπες (θρομβοκυτοπενία)

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):**

- δερματικός ερεθισμός
- αίσθηση καύσου του δέρματος
- προβλήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία των νεύρων προκαλώντας περίεργη αίσθηση ή προβλήματα με την κίνηση
- αλλεργική αντίδραση του δέρματος
- εξάνθημα με συνοδά συμπτώματα: κηλίδες που μοιάζουν με στόχο, ξεφλούδισμα του δέρματος, επίπεδες φουσκάλες με υγρό
- ξεφλούδισμα του δέρματος σε όλο το σώμα
- φλεγμονή στις πτυχώσεις του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης της βουβωνικής χώρας
- φουσκάλες ή παρόμοιου τύπου δερματικές βλάβες
- φλεγμονή ή κνησμός που εμφανίζεται μόνο στα πόδια και τα πέλματα

**Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό
- αποχρωματισμός ή ανώμαλη σκούρυνση του δέρματος (υπερμελάγχρωση δέρματος, δερματική αποχρωματισμός, διαταραχή μελάγχρωσης)

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Padcev ως μονοθεραπεία:

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- ναυτία, διάρροια και έμετος
- κόπωση
- μειωμένη όρεξη
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- ξηροφθαλμία
- τριχόπτωση
- απώλεια βάρους
- ξηρό ή κνησμώδες δέρμα
- εξάνθημα

- επίπεδα ή κόκκινα ανυψωμένα εξογκώματα στο δέρμα
- αύξηση ηπατικών ενζύμων [ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT)]

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
- παθολογική βάδιση (διαταραχή βάδισης)
- ερυθρότητα των ματιών
- κνίδωση του δέρματος
- ερυθρότητα του δέρματος
- φλεγμονώδεις, κνησμώδεις, σκασμένο και κερατινοποιημένο δέρμα
- ερυθρότητα και μυρμήγκιασμα στις παλάμες ή στα πέλματα των ποδιών
- ξεφλούδισμα δέρματος
- στοματικό έλκος
- εξάνθημα με συνοδευτικά συμπτώματα: κνησμός, ερυθρότητα, ερυθρά εξογκώματα ή ερυθρές κηλίδες στο δέρμα, φλύκταινες με υγρό, μεγάλες φλύκταινες, δερματικές βλάβες
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορούν να οδηγήσουν σε αιμορραγία και μώλωπες (θρομβοκυτοπενία)

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):**

- δερματικός ερεθισμός
- αίσθηση καύσου του δέρματος
- προβλήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία των νεύρων προκαλώντας περίεργη αίσθηση ή προβλήματα με την κίνηση
- μείωση του μεγέθους των μυών
- αιματηρές φλύκταινες
- αλλεργική αντίδραση του δέρματος
- εξάνθημα με συνοδά συμπτώματα: κηλίδες που μοιάζουν με στόχο, ξεφλούδισμα του δέρματος, επίπεδες φλύκταινες με υγρό
- ξεφλούδισμα του δέρματος σε όλο το σώμα
- φλεγμονή στις πτυχώσεις του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης της βουβωνικής χώρας
- φλύκταινες ή φλυκταινοειδείς βλάβες στο δέρμα
- φλεγμονή ή κνησμός που εμφανίζεται μόνο στα πόδια και στα πέλματα

**Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):**

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό
- αποχρωματισμός ή μη φυσιολογική σκούρυνση του δέρματος (υπέρχρωση του δέρματος, αποχρωματισμένο δέρμα, διαταραχές μελάγχρωσης)

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Padcev**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Μην φυλάσσετε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για επαναχρησιμοποίηση. Κάθε χρησιμοποιημένο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Padcev**

- Η δραστική ουσία είναι το enfortumab vedotin
- Ένα φιαλίδιο 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg enfortumab vedotin
- Ένα φιαλίδιο 30 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 30 mg enfortumab vedotin
- Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 10 mg enfortumab vedotin

Τα άλλα συστατικά είναι: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική και πολυσορβικό 20.

### **Εμφάνιση του Padcev και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Padcev κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μια λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

Το Padcev παρέχεται σε ένα κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

#### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

#### Παρασκευαστής

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co Kerry  
V93 FC86  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf.: +45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Novagem Ltd  
Τηλ: +357 22 483858

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 22588600

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401300

**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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

## **Ιχνηλασιμότητα**

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

## **Οδηγίες για την παρασκευή και τη χορήγηση**

### Ανασύσταση σε φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

1. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ορθό χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.
2. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την προετοιμασία των διαλυμάτων χορήγησης δόσης.
3. Υπολογίστε τη συνιστώμενη δόση με βάση το βάρος του ασθενούς για να καθορίσετε τον αριθμό και την περιεκτικότητα (20 mg ή 30 mg) των φιαλιδίων που απαιτούνται.
4. Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο ως ακολούθως και, εάν είναι εφικτό, κατευθύνετε τη ροή του στείρου ύδωρ για ενέσιμα προς τα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στη λυοφιλοποιημένη κόνι:
  - a. Φιαλίδιο των 20 mg: Προσθέστε 2,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.
  - b. Φιαλίδιο των 30 mg: Προσθέστε 3,3 ml στείρου ύδωρ για ενέσιμα, σχηματίζοντας διάλυμα 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Περιδινήστε αργά κάθε φιαλίδιο, έως ότου το περιεχόμενο διαλυθεί πλήρως. Αφήστε το(α) ανασυσταθέν φιαλίδιο(α) να καθιζάνει για τουλάχιστον 1 λεπτό, έως ότου εξαφανιστούν όλες οι φυσαλίδες. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Μην το εκθέτε στο άμεσο ηλιακό φως.
6. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε κάθε φιαλίδιο με ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

### Αραίωση στον ασκό έγχυσης

7. Αναρροφήστε την υπολογισμένη ποσότητα της δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετέ την στον ασκό έγχυσης.
8. Αραιώστε το enfortumab vedotin με δεξτρόζη 50 mg/ml (5%), διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα Lactated Ringer's. Το μέγεθος του ασκού έγχυσης θα πρέπει να επιτρέπει τη χορήγηση αρκετής ποσότητας διαλυτικού ώστε να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 0,3 mg/ml έως 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Το αραιωμένο διάλυμα χορήγησης δόσης του enfortumab vedotin είναι συμβατό με τους ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), οξικό αιθυλικό βινύλιο, πολυολεφίνη όπως πολυπροπυλένιο (PP) ή ενδοφλέβιες φιάλες που αποτελούνται από πολυαιθυλένιο (PE), τετραφθαλικό πολυαιθυλένιο τροποποιημένο με γλυκόλη και σετ έγχυσης που αποτελούνται από PVC με πλαστικοποιητή είτε (δισ(2-αιθυλοεξυλο) φθαλικό (DEHP) είτε τριμελλιτικό τρις (2-

αιθυλοεξυλο) (TOTM)), PE και με διηθητικές μεμβράνες (μέγεθος πόρων: 0,2-1,2 μm) που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο ή μικτούς εστέρες κυτταρίνης.

9. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας με ήπιες κινήσεις. Μην ανακινείτε τον ασκό. Μην τον εκθέτετε στο άμεσο ηλιακό φως.
10. Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε οπτικά τον ασκό έγχυσης για ύπαρξη τυχόν σωματιδίων ή αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε τον ασκό έγχυσης εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό.
11. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που παραμένει στα φιαλίδια εφάπαξ δόσης.

### Χορήγηση

12. Χορηγήστε με βραδεία έγχυση διάρκειας 30 λεπτών από μια ενδοφλέβια γραμμή. Μην χορηγείτε ως ταχεία ενδοφλέβια ή bolus έγχυση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με συσκευή μεταφοράς κλειστού συστήματος που αποτελείται από ακρυλονιτριλικό βουταδιένιο στυρόλιο (ABS), ακρυλικό, ενεργό άνθρακα, μονομερές αιθυλενίου προπυλενίου διενίου, μεθακρυλικό ABS, πολυανθρακικό, πολυισοπρένιο, πολυοξυμεθυλένιο, PP, σιλικόνη, ανοξείδωτο χάλυβα, θερμοπλαστικό ελαστομερές για ανασυσταμένο διάλυμα.

13. Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα από την ίδια γραμμή έγχυσης.
14. Κατά τη χορήγηση συνιστάται η χρήση ενσωματωμένων φίλτρων ή φίλτρων σύριγγας (πορώδες: 0,2-1,2 μm, συνιστώμενα υλικά: πολυαιθεροσουλφόνη, διφθοριούχο πολυβινυλιδένιο, μικτοί εστέρες κυτταρίνης).

### **Απόρριψη**

Το Padceon είναι για μία χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**

#### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το enfortumab vedotin, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την λευκοπενία, τις μυκητιάσεις και τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος από τις κλινικές δοκιμές και από τις αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις μιας στενής χρονικής σχέσης, μιας θετικής παύσης πρόκλησης και μιας θετικής επαναπρόκλησης (για την λευκοπενία), η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ enfortumab vedotin και λευκοπενίας, μυκητιάσεων και λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος αποτελεί μια τουλάχιστον λογική πιθανότητα. Οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν enfortumab vedotin θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το enfortumab vedotin, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) enfortumab vedotin παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.