

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Padcev 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Padcev 30 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Padcev 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 30 mg di enfortumab vedotin.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin è costituito da un anticorpo IgG1 kappa totalmente umano, coniugato all'agente anti-microtubuli monometil auristatina E (*microtubule-disrupting agent monomethyl auristatin E* - MMAE) tramite un legante maleimidocaproil-valina-citrullina scindibile con proteasi.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro della vescica muscolo invasivo (*muscle invasive bladder cancer*, MIBC)

Padcev, in associazione a pembrolizumab, come trattamento neoadiuvante e poi continuato dopo cistectomia radicale come trattamento adiuvante, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della vescica muscolo invasivo (MIBC) resecabile che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino.

Cancro uroteliale non resecabile o metastatico

Padcev, in associazione a pembrolizumab, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con cancro uroteliale non resecabile o metastatico che possono essere sottoposti a chemioterapia contenente platino.

Cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico

Padcev, come monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e un inibitore del recettore di morte programmata 1 o un inibitore del ligando di morte programmata 1 (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Padcev deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso delle terapie antitumorali. Assicurarsi che vi sia un buon accesso venoso prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Tabella 1. Dose raccomandata per enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab*

Indicazione	Dose raccomandata di enfortumab vedotin	Durata della terapia
Cancro della vescica muscolo-invasivo (MIBC) neoadiuvante e adiuvante	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (fino a un massimo di 125 mg per pazienti ≥ 100 kg) i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni.	<u>Pazienti non eleggibili alla terapia con cisplatino</u> Neoadiuvante: 3 cicli o fino a progressione della malattia che preclude la cistectomia radicale con intento curativo o fino a tossicità inaccettabile. Adiuvante: 6 cicli o fino a recidiva della malattia o a tossicità inaccettabile.
Cancro uroteliale non resecabile o metastatico	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (fino a un massimo di 125 mg per pazienti ≥ 100 kg) i Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni.	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

*Se somministrati nello stesso giorno, i pazienti devono ricevere pembrolizumab dopo enfortumab vedotin. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di pembrolizumab per ulteriori informazioni sulla somministrazione di pembrolizumab.

Tabella 2. Dose raccomandata per enfortumab vedotin come monoterapia

Indicazione	Dose raccomandata di enfortumab vedotin	Durata della terapia
Cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (fino a un massimo di 125 mg per pazienti ≥ 100 kg) i Giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni.	Fino a progressione della malattia o a comparsa di tossicità inaccettabile.

Tabella 3. Riduzioni della dose di enfortumab vedotin raccomandate in caso di eventi avversi

Schema di riduzione della dose	Livello di dose
Dose iniziale	Da 1,25 mg/kg fino a 125 mg
Prima riduzione della dose	Da 1,0 mg/kg fino a 100 mg
Seconda riduzione della dose	Da 0,75 mg/kg fino a 75 mg
Terza riduzione della dose	Da 0,5 mg/kg fino a 50 mg

Tabella 4. Sospensione, riduzione e interruzione definitiva della dose di enfortumab vedotin

Reazione avversa	Severità*	Modifiche della dose*
Reazioni cutanee	Sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN) o lesioni bollose	Sospendere immediatamente ed effettuare una visita medica specialistica.
	SJS o TEN confermata; Grado 4 o Grado 3 ricorrente	Interrompere definitivamente.
	Grado 2 in peggioramento Grado 2 con febbre Grado 3	- Sospendere fino al Grado ≤ 1. - Deve essere presa in considerazione una visita medica specialistica. - Riprendere alla stessa dose o prendere in considerazione la riduzione della dose di un livello (vedere Tabella 3).
Iperglicemia	Glucosio ematico $>13,9$ mmol/L (>250 mg/dL)	- Sospendere fino al miglioramento del glucosio ematico a $\leq 13,9$ mmol/L (≤ 250 mg/dL). - Riprendere il trattamento alla stessa dose.
Polmonite/ malattia polmonare interstiziale (ILD)	Grado 2	Sospendere fino al Grado ≤ 1, quindi riprendere alla stessa dose o prendere in considerazione la riduzione della dose di un livello (vedere Tabella 3).
	Grado ≥ 3	Interrompere definitivamente.
Neuropatia periferica	Grado 2	- Sospendere fino al Grado ≤ 1. - Dopo la prima comparsa, riprendere il trattamento alla stessa dose. - In caso di ricomparsa, sospendere fino al Grado ≤ 1, quindi riprendere il trattamento riducendo la dose di un livello (vedere Tabella 3).
	Grado ≥ 3	Interrompere definitivamente.

* La tossicità è stata classificata secondo il *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Versione 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) [criteri terminologici comuni per gli eventi avversi versione 5.0 (NCI-CTCAE v5.0)] dove il Grado 1 è lieve, il Grado 2 è moderato, il Grado 3 è severo e il Grado 4 è potenzialmente fatale

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve [clearance della creatinina (ClCr) >60 - 90 mL/min], moderata (ClCr 30 - 60 mL/min) o severa (ClCr 15 - <30 mL/min). Enfortumab vedotin non è stato valutato in pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ClCr < 15 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve [bilirubina totale da 1 a $1,5 \times$ limite superiore della norma (ULN) e AST qualsiasi o bilirubina totale $\leq$ ULN e AST $>$ ULN]. Enfortumab vedotin è stato valutato solo in un numero limitato di pazienti con compromissione epatica moderata e severa. Si prevede che la compromissione epatica aumenti l'esposizione sistemica alla MMAE (il farmaco citotossico); pertanto, i pazienti devono essere monitorati attentamente per i potenziali eventi avversi. A causa della scarsità dei dati in pazienti con compromissione epatica moderata e severa, non può essere fornita alcuna raccomandazione specifica sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di enfortumab vedotin nella popolazione pediatrica per l'indicazione del cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico e del MIBC.

Modo di somministrazione

Padcev è per uso endovenoso. La dose raccomandata deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Enfortumab vedotin non deve essere somministrato come push endovenoso o iniezione in bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni cutanee

Le reazioni cutanee sono associate a enfortumab vedotin per via del legame di enfortumab vedotin con la nectina-4 espressa nella cute. Febbre o sintomi simil-influenzali possono essere il primo segno di una reazione cutanea severa e, se questo accade, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione.

Sono state segnalate, con enfortumab vedotin, reazioni cutanee da lievi a moderate, prevalentemente eruzione cutanea maculo-papulare. L'incidenza di reazioni cutanee è stata maggiore quando enfortumab vedotin è stato somministrato in associazione a pembrolizumab rispetto a enfortumab vedotin come monoterapia (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con enfortumab vedotin si sono inoltre verificate reazioni avverse cutanee severe, incluse SJS e TEN, con esito fatale, prevalentemente durante il primo ciclo di trattamento.

I pazienti devono essere monitorati per le reazioni cutanee a partire dal primo ciclo e per l'intera durata del trattamento. Per le reazioni cutanee da lievi a moderate, può essere preso in considerazione un trattamento appropriato, quali antistaminici e corticosteroidi topici. In caso di sospetta SJS o TEN, o in caso di insorgenza di lesioni bollose, sospendere immediatamente il trattamento ed effettuare una visita medica specialistica; la conferma istologica, inclusa la valutazione di più biopsie, è fondamentale per il riconoscimento precoce, poiché la diagnosi e l'intervento possono migliorare la prognosi. Interrompere definitivamente Padcev in caso di SJS o TEN confermate, reazioni cutanee di Grado 4 o reazioni cutanee di Grado 3 ricorrenti. Per le reazioni cutanee di Grado 2 in peggioramento, Grado 2 con febbre o Grado 3, il trattamento deve essere sospeso fino al Grado ≤ 1 e deve essere presa in considerazione una visita medica specialistica. Il trattamento deve essere ripreso alla stessa dose o deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di un livello (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite/ILD

In pazienti trattati con enfortumab vedotin si sono verificati casi severi, potenzialmente fatali o fatali di polmonite/ILD. L'incidenza di polmonite/ILD, compresi gli eventi severi, è stata maggiore quando enfortumab vedotin è stato somministrato in associazione a pembrolizumab rispetto a enfortumab vedotin come monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

Monitorare i pazienti per i segni e i sintomi indicativi di polmonite/ILD, quali ipossia, tosse, dispnea o infiltrati interstiziali visibili con gli esami radiologici. I corticosteroidi devono essere somministrati per eventi di Grado ≥ 2 (ad es. dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale).

Sospendere Padcev per la polmonite/ILD di Grado 2 e prendere in considerazione la riduzione della dose. Interrompere definitivamente Padcev in caso di polmonite/ILD di Grado ≥ 3 (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

In pazienti con e senza diabete mellito pre-esistente, trattati con enfortumab vedotin, si sono verificati casi di iperglicemia e chetoacidosi diabetica (DKA), anche fatali (vedere paragrafo 4.8).

L'iperglicemia si è verificata più frequentemente nei pazienti con iperglicemia pre-esistente o con un elevato indice di massa corporea ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). I pazienti con HbA1c al basale $\geq 8\%$ sono stati esclusi dagli studi clinici. Nei pazienti con o a rischio di diabete mellito o iperglicemia, devono essere monitorati i livelli di glucosio ematico prima della dose e periodicamente durante il trattamento come clinicamente indicato. Se il glucosio ematico è elevato $> 13,9 \text{ mmol/L}$ ($> 250 \text{ mg/dL}$), Padcev deve

essere sospeso fino a quando il glucosio ematico non diminuisce a $\leq 13,9$ mmol/L (≤ 250 mg/dL) e trattare come appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni gravi e infezioni opportunistiche

In pazienti trattati con Padcev sono state segnalate infezioni gravi come la sepsi o polmonite (anche con esito fatale) e infezioni opportunistiche, quali infezioni fungine. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento per la comparsa di possibili infezioni gravi e opportunistiche.

Neuropatia periferica

Con enfortumab vedotin si è verificata neuropatia periferica, prevalentemente neuropatia sensoriale periferica, comprese reazioni di Grado ≥ 3 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con pre-esistente neuropatia periferica di Grado ≥ 2 sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa o il peggioramento di sintomi da neuropatia periferica poiché questi pazienti potrebbero richiedere un ritardo, una riduzione o una sospensione della dose di enfortumab vedotin (vedere Tabella 3). Padcev deve essere interrotto definitivamente in caso di neuropatia periferica di Grado ≥ 3 (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi dell'occhio

Nei pazienti trattati con enfortumab vedotin si sono verificati disturbi dell'occhio, prevalentemente secchezza oculare (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i disturbi dell'occhio. Se i sintomi oculari non si risolvono o se peggiorano, prendere in considerazione l'uso di lacrime artificiali per la profilassi della secchezza oculare e richiedere una visita oftalmologica.

Stravasos in sede di infusione

A seguito di stravasos dopo la somministrazione di enfortumab vedotin sono state osservate lesioni cutanee e del tessuto molle (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare la somministrazione di Padcev, assicurarsi che vi sia un buon accesso venoso e durante la somministrazione monitorare il possibile stravasos in sede di infusione. In caso di stravasos, interrompere l'infusione e monitorare per le reazioni avverse.

Tossicità embrio-fetale e contraccezione

Le donne in gravidanza devono essere informate del rischio potenziale per il feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di eseguire un test di gravidanza nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento con enfortumab vedotin, nonché di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo averlo interrotto. Agli uomini in trattamento con enfortumab vedotin si sconsiglia la procreazione durante il trattamento e fino ad almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Padcev.

Pacchetto informativo per il paziente

Il medico prescrittore deve parlare con il paziente dei rischi della terapia con Padcev, compresa la terapia in associazione a pembrolizumab. Al paziente devono essere consegnati il foglio illustrativo per il paziente e la scheda del paziente a ogni prescrizione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacologica con enfortumab vedotin. La somministrazione concomitante di enfortumab vedotin e di medicinali metabolizzati dal CYP3A4 (substrati) non presenta rischi clinicamente rilevanti di induzione di interazioni farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2).

Effetti di altri medicinali su enfortumab vedotin

Inibitori, substrati o induttori del CYP3A4

Secondo il modello farmacocinetico su base fisiologica (PBPK), l'uso concomitante di enfortumab vedotin con ketoconazolo (un inibitore combinato di P-gp e potente inibitore del CYP3A) è prevedibile possa aumentare la C_{max} della MMAE non coniugata e l'esposizione AUC in misura minore, senza variazione dell'esposizione all'ADC. Si consiglia cautela in caso di trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4. I pazienti che ricevono in concomitanza potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazolo, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo) devono essere monitorati più attentamente per individuare segni di tossicità.

Non si prevede che la MMAE non coniugata alteri l'AUC dei medicinali concomitanti che sono substrati del CYP3A4 (ad es. midazolam).

Potenti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) possono ridurre l'esposizione della MMAE non coniugata con effetto moderato (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento, si raccomanda di effettuare un test di gravidanza nelle donne in età fertile. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la sua interruzione. Agli uomini in trattamento con enfortumab vedotin si sconsiglia la procreazione durante il trattamento e fino ad almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Padcev.

Gravidanza

In base ai risultati degli studi sugli animali, Padcev può causare danno fetale quando viene somministrato a donne in gravidanza. Studi di sviluppo embrio-fetale in femmine di ratto hanno mostrato che la somministrazione endovenosa di enfortumab vedotin ha causato la riduzione dei numeri di feti vitali, la riduzione della dimensione della nidiata e l'aumento dei riassorbimenti precoci (vedere paragrafo 5.3). Padcev non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Allattamento

Non è noto se enfortumab vedotin sia escreto nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Padcev e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Nei ratti, la somministrazione di dosi ripetute di enfortumab vedotin ha prodotto una tossicità testicolare che può alterare la fertilità maschile. È stato dimostrato che la MMAE ha proprietà aneugenetiche (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, agli uomini in trattamento con questo medicinale si consiglia di far congelare e conservare campioni di sperma prima del trattamento. Non esistono dati sull'effetto di Padcev sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Padcev non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab

Quando enfortumab vedotin viene somministrato in associazione a pembrolizumab, fare riferimento al RCP di pembrolizumab prima di iniziare il trattamento.

Cancro della vescica muscolo-invasivo

La sicurezza di enfortumab vedotin è stata valutata in associazione a pembrolizumab in 167 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di enfortumab vedotin 1,25 mg/kg in associazione a pembrolizumab in uno studio di fase 3 (EV-303) (vedere Tabella 5). I pazienti sono stati esposti a enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab per una durata mediana di 6,3 mesi (intervallo: da 0,03 a 19,7 mesi). La durata mediana dell'esposizione a enfortumab vedotin da solo è stata di 5,5 mesi (intervallo: da 0,03 a 14,1 mesi).

Le reazioni avverse più comuni con enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab sono state prurito (47,3%), alopecia (34,7%), diarrea (34,1%), stanchezza (32,3%), anemia (30,5%), appetito ridotto (28,1%), disgeusia (28,1%), nausea (25,7%), eruzione cutanea (25,1%), aspartato aminotransferasi aumentata (24%), peso diminuito (19,8%), alanina aminotransferasi aumentata (19,2%), eruzione cutanea maculo-papulare (16,2%), cute secca (15%), ipotiroidismo (14,4%), neuropatia sensoriale periferica (13,8%), iperglicemia (12,6%) e neuropatia periferica (10,2%).

La reazione avversa grave più comune ($\geq 2\%$) è stata diarrea (2,4%). Il 41% dei pazienti ha interrotto definitivamente enfortumab vedotin a causa di reazioni avverse; la reazione avversa più comune ($\geq 2\%$) che ha portato all'interruzione è stata la neuropatia sensoriale periferica (2,4%).

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione della dose di enfortumab vedotin si sono verificate nel 44% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato all'interruzione della dose sono state diarrea (4,2%), eruzione cutanea (4,2%), neutropenia (3,6%), stanchezza (3%), iperglicemia (3%) e prurito (2,4%).

Le reazioni avverse che hanno portato alla riduzione della dose di enfortumab vedotin si sono verificate nel 17% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato alla riduzione della dose sono state eruzione cutanea (2,4%) e peso diminuito (2,4%).

Cancro uroteliale non resecabile o metastatico

La sicurezza di enfortumab vedotin è stata valutata in associazione a pembrolizumab in 564 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di enfortumab vedotin 1,25 mg/kg in associazione a pembrolizumab in uno studio di fase 2 (EV-103) e uno studio di fase 3 (EV-302) (vedere Tabella 5). I pazienti sono stati esposti a enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab per una durata mediana di 9,4 mesi (intervallo: da 0,3 a 34,4 mesi).

Le reazioni avverse più comuni con enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab sono state neuropatia sensoriale periferica (53,4%), prurito (41,1%), stanchezza (40,4%), diarrea (39,2%), alopecia (38,5%), eruzione cutanea maculo-papulare (36%), peso diminuito (36%), appetito diminuito (33,9%), nausea (28,4%), anemia (25,7%), disgeusia (24,3%), cute secca (18,1%), alanina aminotransferasi aumentata (16,8%), iperglicemia (16,7%), aspartato aminotransferasi aumentata (15,4%), occhio secco (14,4%), vomito (13,3%), eruzione cutanea maculare (11,3%), ipotiroidismo (10,5%) e neutropenia (10,1%).

Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 2\%$) sono state diarrea (3%) e polmonite (2,3%). Il trentasei per cento dei pazienti ha interrotto definitivamente enfortumab vedotin a causa di reazioni avverse; le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato all'interruzione sono state la neuropatia sensoriale periferica (12,2%) e l'eruzione cutanea maculo-papulare (2%).

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione della dose di enfortumab vedotin si sono verificate nel 72% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato all'interruzione della dose sono state neuropatia sensoriale periferica (17%), eruzione cutanea maculo-papulare (6,9%), diarrea (4,8%), stanchezza (3,7%), polmonite (3,7%), iperglicemia (3,4%), neutropenia (3,2%), alanina aminotransferasi aumentata (3%), prurito (2,3%) e anemia (2%).

Le reazioni avverse che hanno portato alla riduzione della dose di enfortumab vedotin si sono verificate nel 42,4% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato alla riduzione della dose sono state neuropatia sensoriale periferica (9,9%), eruzione cutanea maculo-papulare (6,4%), stanchezza (3,2%), diarrea (2,3%) e neutropenia (2,1%).

Enfortumab vedotin come monoterapia

La sicurezza di enfortumab vedotin come monoterapia è stata valutata in 793 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di enfortumab vedotin 1,25 mg/kg in due studi di fase 1 (EV-101 e EV-102), tre studi di fase 2 (EV-103, EV-201 e EV-203) e uno studio di fase 3 (EV-301) (vedere Tabella 5). I pazienti sono stati esposti a enfortumab vedotin per una durata mediana di 4,7 mesi (intervallo: da 0,3 a 55,7 mesi).

Le reazioni avverse più comuni con enfortumab vedotin sono state alopecia (47,7%), appetito ridotto (47,2%), stanchezza (46,8%), diarrea (39,1%), neuropatia sensoriale periferica (38,5%), nausea (37,8%), prurito (33,4%), disgeusia (30,4%), anemia (29,1%), peso diminuito (25,2%), eruzione cutanea maculo-papulare (23,6%), cute secca (21,8%), vomito (18,7%), aspartato aminotransferasi aumentata (17%), iperglicemia (14,9%), occhio secco (12,7%), alanina aminotransferasi aumentata (12,7%) ed eruzione cutanea (11,6%).

Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 2\%$) sono state diarrea (2,1%) e iperglicemia (2,1%). Il 21% dei pazienti ha interrotto definitivamente enfortumab vedotin per reazioni avverse; la reazione avversa più comune ($\geq 2\%$) che ha portato all'interruzione definitiva della dose è stata la neuropatia sensoriale periferica (4,8%). Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione della dose si sono verificate nel 62% dei pazienti; le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato all'interruzione della dose sono state neuropatia sensoriale periferica (14,8%), stanchezza (7,4%), eruzione cutanea maculo-papulare (4%), aspartato aminotransferasi aumentata (3,4%), alanina aminotransferasi aumentata (3,2%), anemia (3,2%), iperglicemia (3,2%), conta dei neutrofili diminuita (3%), diarrea (2,8%), eruzione cutanea (2,4%) e neuropatia motoria periferica (2,1%). Il 38% dei pazienti ha richiesto una

riduzione della dose a causa di una reazione avversa; le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato a una riduzione della dose sono state neuropatia sensoriale periferica (10,3%), stanchezza (5,3%), eruzione cutanea maculo-papulare (4,2%) e appetito ridotto (2,1%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici di enfortumab vedotin come monoterapia o in associazione a pembrolizumab, o riportati nell'uso successivo all'immissione in commercio di enfortumab vedotin sono elencate in questo paragrafo per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di severità decrescente.

Tabella 5. Reazioni avverse nei pazienti trattati con enfortumab vedotin

Frequenza	Monoterapia	In associazione a pembrolizumab
Infezioni ed infestazioni		
Molto comune	Infezione del tratto urinario	Infezione del tratto urinario
Comune	Sepsi, polmonite	Sepsi, polmonite
Non nota ¹	Infezione fungina	Infezione fungina
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune	Anemia	Anemia
Comune	Trombocitopenia, leucopenia	Trombocitopenia, leucopenia
Non nota ¹	Neutropenia, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili diminuita	Neutropenia, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili diminuita
Patologie endocrine		
Molto comune		Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Iperglicemia, appetito ridotto	Iperglicemia, appetito ridotto
Non nota ¹	Chetoacidosi diabetica	Chetoacidosi diabetica
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Neuropatia sensoriale periferica, disgeusia	Neuropatia sensoriale periferica, disgeusia
Comune	Neuropatia periferica, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, parestesia, ipoestesia, alterazione dell'andatura, debolezza muscolare	Neuropatia periferica, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, parestesia, ipoestesia, alterazione dell'andatura, debolezza muscolare, neurotossicità

Frequenza	Monoterapia	In associazione a pembrolizumab
Non comune	Polineuropatia demielinizzante, polineuropatia, neurotossicità, disfunzione motoria, disestesie, atrofia muscolare, nevralgia, paralisi del nervo peroneale, perdita sensoriale, sensazione di bruciore cutaneo, sensazione di bruciore	Disestesie, polineuropatia, miastenia grave, nevralgia, paralisi del nervo peroneale, sensazione di bruciore cutaneo
Patologie dell'occhio		
Molto comune	Occhio secco	Occhio secco
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Comune	Polmonite/ILD ²	Polmonite/ILD ²
Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Diarrea, vomito, nausea	Diarrea, vomito, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune	Alopecia, prurito, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, cute secca	Alopecia, prurito, eruzione cutanea maculo-papulare, cute secca
Comune	Eruzione cutanea da farmaci, esfoliazione cutanea, congiuntivite, dermatite bollosa, vescicola, stomatite, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, eczema, eritema, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare	Eruzione cutanea, esfoliazione cutanea, congiuntivite, dermatite bollosa, vescicola, stomatite, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, eczema, eritema, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare, dermatite
Non comune	Dermatite esfoliativa generalizzata, eritema multiforme, eruzione esfoliativa, pemfigoide, esantema maculo-vescicolare, dermatite, dermatite allergica, dermatite da contatto, intertrigine, irritazione cutanea, dermatite da stasi, vescicola ematica	Eruzione cutanea da farmaci, dermatite esfoliativa generalizzata, eritema multiforme, eruzione esfoliativa, pemfigoide, dermatite allergica, dermatite da contatto, intertrigine, irritazione cutanea, dermatite da stasi
Non nota ¹	Necrolisi epidermica tossica, iperpigmentazione della pelle, schiarimento della pelle, alterazioni della pigmentazione, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi	Necrolisi epidermica tossica, iperpigmentazione della pelle, schiarimento della pelle, alterazioni della pigmentazione, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica,

Frequenza	Monoterapia	In associazione a pembrolizumab
	epidermica, esantema simmetrico intertriginoso e flessionale correlato a farmaco	esantema simmetrico intertriginoso e flessionale correlato a farmaco
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Non comune		Miosite
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune	Stanchezza	Stanchezza
Comune	Stravasamento in sede di infusione	Stravasamento in sede di infusione
Esami diagnostici		
Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, peso diminuito	Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, peso diminuito
Comune		Lipasi aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Comune	Reazione correlata all'infusione	Reazione correlata all'infusione

¹In base all'esperienza dopo l'immissione in commercio a livello mondiale.

²Include: sindrome da distress respiratorio acuto, malattia polmonare autoimmune, malattia polmonare immuno-mediata, malattia polmonare interstiziale, opacità polmonare, polmonite in via di organizzazione, polmonite, fibrosi polmonare, tossicità polmonare, sarcoidosi polmonare e sarcoidosi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Complessivamente 159 pazienti sono stati testati per l'immunogenicità di enfortumab vedotin in seguito alla somministrazione di enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab per il trattamento del MIBC; 3 pazienti sono risultati positivi agli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) al basale, e tra i pazienti negativi al basale (n = 156) complessivamente 2 (1,3%) sono risultati positivi dopo il basale.

Complessivamente 490 pazienti sono stati testati per l'immunogenicità di enfortumab vedotin in seguito alla somministrazione di enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab per il trattamento del cancro uroteliale non resecabile o metastatico; 24 pazienti sono risultati positivi agli ADA al basale, e tra i pazienti negativi al basale (n = 466) complessivamente 14 (3%) sono risultati positivi dopo il basale.

Complessivamente 697 pazienti sono stati testati per l'immunogenicità di enfortumab vedotin 1,25 mg/kg come monoterapia; 16 pazienti sono risultati positivi agli ADA al basale, e tra i pazienti negativi al basale (n = 681) complessivamente 24 (3,5%) sono risultati positivi dopo il basale.

L'incidenza di formazione di anticorpi anti-enfortumab vedotin emergenti dal trattamento è stata simile quando valutata dopo la somministrazione di enfortumab vedotin come monoterapia e in associazione a pembrolizumab.

In considerazione del numero limitato di pazienti con anticorpi anti-Padcev, non è possibile trarre conclusioni in merito a un effetto potenziale dell'immunogenicità sull'efficacia, sulla sicurezza o sulla farmacocinetica.

Reazioni cutanee

Negli studi clinici su enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab, si sono verificate reazioni cutanee nell'89% (648) dei 731 pazienti e la maggior parte di queste reazioni comprendeva eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea ed eruzione papulare. Si sono verificate reazioni cutanee severe (Grado 3 o Grado 4) nel 19% (135) dei pazienti (Grado 3: 17%, Grado 4: 2%). Un evento fatale di necrolisi epidermica tossica è avvenuto in un paziente. Il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni cutanee severe è stato di 1,6 mesi (intervallo: da 0,1 a 17,2 mesi). Tra i pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e dei quali erano disponibili i dati relativi alla risoluzione (n = 496), il 76% ha raggiunto una risoluzione completa, il 16% ha ottenuto un miglioramento parziale e l'8% non ha ottenuto alcun miglioramento alla data dell'ultima valutazione. Del 24% dei pazienti che presentavano reazioni cutanee residue alla data dell'ultima valutazione, il 25% ha manifestato eventi di Grado ≥ 2 .

Negli studi clinici su enfortumab vedotin come monoterapia, si sono verificate reazioni cutanee nel 57% (452) dei 793 pazienti trattati con enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Si sono verificate reazioni cutanee severe (Grado 3 o 4) nel 14% (108) dei pazienti e la maggior parte di queste reazioni comprendeva eruzione cutanea maculo-papulare, stomatite, esantema eritematoso, eruzione cutanea o eruzione cutanea da farmaco. Il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni cutanee severe è stato di 0,7 mesi (intervallo: da 0,1 a 8,2 mesi). Sono state osservate reazioni cutanee severe nel 4,3% (34) dei pazienti. Tra i pazienti che hanno manifestato reazioni cutanee e che disponevano di dati relativi alla risoluzione (n = 366), il 61% ha raggiunto una risoluzione completa, il 24% ha ottenuto un

miglioramento parziale e il 15% non ha ottenuto alcun miglioramento alla data dell'ultima valutazione. Del 39% dei pazienti che presentavano reazioni cutanee residue alla data dell'ultima valutazione, il 38% ha manifestato eventi di Grado ≥ 2 .

Polmonite/malattia polmonare interstiziale (ILD)

Negli studi clinici su enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab, si è verificata polmonite/malattia polmonare interstiziale (ILD) nel 9,4% (69) dei 731 pazienti. Polmonite/ILD severa (Grado 3 o 4) si è verificata in 20 pazienti (Grado 3: 2,3%, Grado 4: 0,4%). Polmonite/ILD hanno portato all'interruzione di enfortumab vedotin nel 2,1% dei pazienti. Tre pazienti hanno riportato un evento fatale di polmonite/ILD. Il tempo mediano all'insorgenza di polmonite/ILD di qualsiasi grado è stato di 4,1 mesi (intervallo: da 0,3 a 26,2 mesi).

Negli studi clinici su enfortumab vedotin come monoterapia, si è verificata polmonite/malattia polmonare interstiziale (ILD) nel 3,3% (26) dei 793 pazienti trattati con enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Meno dell'1% dei pazienti ha manifestato polmonite/ILD severa (Grado 3 o 4) (Grado 3: 0,5%, Grado 4: 0,3%). Polmonite/ILD hanno portato all'interruzione di enfortumab vedotin nello 0,5% dei pazienti. Non ci sono stati decessi per polmonite/ILD. Il tempo mediano all'insorgenza di polmonite/ILD di qualsiasi grado è stato di 2,7 mesi (intervallo: da 0,6 a 6,0 mesi) e la durata mediana è stata di 1,6 mesi (intervallo: da 0,1 a 43,0 mesi). Dei 26 pazienti che hanno manifestato polmonite/ILD, 8 (30,8%) hanno avuto una risoluzione dei sintomi.

Iperglicemia

Negli studi clinici su enfortumab vedotin come monoterapia, si sono verificati casi di iperglicemia (glucosio ematico $>13,9$ mmol/L) nel 17% (133) dei 793 pazienti trattati con enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Eventi severi di iperglicemia si sono verificati nel 2,5% dei pazienti, il 7% dei pazienti ha sviluppato iperglicemia severa (Grado 3 o 4) e lo 0,3% dei pazienti ha avuto eventi fatali, un evento di iperglicemia ed uno di chetoacidosi diabetica. L'incidenza di iperglicemia di Grado 3-4 è aumentata in modo costante nei pazienti con indice di massa corporea più elevato e nei pazienti con un livello basale più elevato di emoglobina A1C (HbA1c). Il tempo mediano all'insorgenza dell'iperglicemia è stato di 0,5 mesi (intervallo: da 0 a 20,3 mesi). Tra i pazienti che hanno manifestato iperglicemia e che disponevano di dati relativi alla risoluzione ($n = 106$), il 66% ha raggiunto una risoluzione completa, il 19% ha ottenuto un miglioramento parziale e il 15% non ha ottenuto alcun miglioramento alla data dell'ultima valutazione. Del 34% dei pazienti con iperglicemia residua alla data dell'ultima valutazione, il 64% ha manifestato eventi di Grado ≥ 2 .

Neuropatia periferica

Negli studi clinici su enfortumab vedotin come monoterapia si sono verificati casi di neuropatia periferica nel 53% (422) dei 793 pazienti trattati con enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Il 5% dei pazienti ha manifestato neuropatia periferica severa (Grado 3 o 4), inclusi eventi sensoriali e motori. Il tempo mediano all'insorgenza di eventi di neuropatia periferica Grado ≥ 2 è stato di 5 mesi (intervallo: da 0,1 a 20,2 mesi).

Tra i pazienti che hanno manifestato neuropatia e che disponevano di dati relativi alla risoluzione ($n = 340$), il 14% ha raggiunto una risoluzione completa, il 46% ha ottenuto un miglioramento parziale e il 41% non ha ottenuto alcun miglioramento alla data dell'ultima valutazione. Dell'86% dei pazienti con neuropatia residua alla data dell'ultima valutazione, il 51% ha manifestato eventi di Grado ≥ 2 .

Disturbi dell'occhio

Negli studi clinici su enfortumab vedotin come monoterapia, il 30% dei pazienti ha avuto secchezza oculare durante il trattamento con enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Il trattamento è stato interrotto provvisoriamente nell'1,5% dei pazienti e lo 0,1% dei pazienti lo ha interrotto definitivamente a causa di secchezza oculare. La secchezza oculare severa (Grado 3) si è verificata solo in 3 pazienti (0,4%). Il tempo mediano all'insorgenza della secchezza oculare è stato di 1,7 mesi (intervallo: da 0 a 30,6 mesi).

Popolazioni speciali

Anziani

Enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab è stato studiato in 202 pazienti di età <65 anni e in 529 pazienti di età ≥65 anni. In generale, la frequenza degli eventi avversi è stata più elevata nei pazienti di età ≥65 anni rispetto a quelli di età <65 anni, in particolare per quanto riguarda gli eventi avversi gravi (rispettivamente 58,8% e 40,1%) e gli eventi di Grado ≥3 (rispettivamente 79,8% e 65,3%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di enfortumab vedotin. In caso di sovradosaggio, monitorare attentamente il paziente per le reazioni avverse e somministrare il trattamento di supporto appropriato, tenendo conto dell'emivita di 3,6 giorni (ADC) e di 2,6 giorni (MMAE).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01FX13

Meccanismo d'azione

Enfortumab vedotin è un anticorpo coniugato a farmaco (ADC) che ha come target la nectina-4, una proteina di adesione che si trova sulla superficie delle cellule del cancro uroteliale. È costituito da un anticorpo IgG1 kappa totalmente umano, coniugato all'agente anti-microtubuli MMAE mediante un legante scindibile con proteasi maleimidocaproil-valina-citrullina. I dati preclinici suggeriscono che l'attività antitumorale di enfortumab vedotin sia dovuta al legame dell'ADC alle cellule che esprimono nectina-4, seguito dall'internalizzazione del complesso ADC-nectina-4 e dal rilascio di MMAE mediante scissione proteolitica. Il rilascio di MMAE altera la rete di microtubuli nella cellula, inducendo successivamente l'arresto del ciclo cellulare, l'apoptosi e la morte cellulare immunogenica. La MMAE rilasciata dalle cellule bersaglio di enfortumab vedotin è in grado di diffondere alle cellule vicine che esprimono un basso livello di nectina-4, determinando la morte cellulare citotossica. La combinazione di enfortumab vedotin con gli inibitori di PD-1 determina una maggiore attività antitumorale, consistente con i meccanismi complementari di citotossicità cellulare indotta da MMAE

e di induzione della morte cellulare immunogenica, oltre che con la sovraregolazione della funzione immunitaria dovuta all'inibizione del PD-1.

Elettrofisiologia cardiaca

Alla dose raccomandata di 1,25 mg/kg, enfortumab vedotin non ha prolungato l'intervallo QTc medio in misura clinicamente rilevante in base ai dati ECG di uno studio in pazienti con cancro uroteliale avanzato.

Efficacia e sicurezza clinica

Enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab

Trattamento neoadiuvante e adiuvante dei pazienti con cancro della vescica muscolo-invasivo non eleggibili al trattamento con cisplatino

EV-303 (KEYNOTE-905)

L'efficacia di Padcev in associazione a pembrolizumab come trattamento neoadiuvante, e poi continuato dopo cistectomia radicale (*radical cystectomy*, RC) come trattamento adiuvante, è stata valutata nello studio EV-303 (KEYNOTE-905), uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto, che ha arruolato pazienti che hanno ricevuto enfortumab vedotin e pembrolizumab neoadiuvante e adiuvante rispetto a RC e dissezione linfonodale pelvica (*pelvic lymph node dissection*, PLND). I principali criteri di eleggibilità erano MIBC cT2-T4aN0M0 o cT1-T4aN1M0 non trattato in precedenza in pazienti non eleggibili o che avevano rifiutato la chemioterapia a base di cisplatino e che erano eleggibili a RC e PLND, indipendentemente dallo stato di PD-L1. I pazienti con una malattia autoimmune attiva che aveva richiesto una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una patologia che richiedeva immunosoppressione non erano eleggibili.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab neoadiuvante e adiuvante, pembrolizumab in monoterapia neoadiuvante e adiuvante oppure sottoposti solo a RC e PLND. Il test di verifica dell'ipotesi è stato aggiornato per dare priorità al confronto tra il braccio con enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab e il braccio con solo RC e PLND per la sopravvivenza libera da eventi (EFS); pertanto, la randomizzazione al braccio con pembrolizumab come monoterapia è stata interrotta precocemente. La valutazione dell'efficacia si è basata sul confronto tra i seguenti bracci di trattamento:

- Enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab (n=170): enfortumab vedotin 1,25 mg/kg neoadiuvante mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti ai Giorni 1 e 8 e pembrolizumab 200 mg neoadiuvante nell'arco di 30 minuti al Giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane (21 giorni) per 3 cicli. Successivamente a RC e PLND, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg adiuvante nell'arco di 30 minuti ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 3 settimane (21 giorni) per 6 cicli e pembrolizumab 200 mg adiuvante nell'arco di 30 minuti al Giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane (21 giorni) per 14 cicli.
- solo RC e PLND (n=174).

Il trattamento è stato proseguito fino a completamento della terapia prevista, progressione di malattia che precludeva RC e PLND, mancata esecuzione o rifiuto di RC e PLND, recidiva della malattia nella fase adiuvante o comparsa di tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato tumorale è stata effettuata al basale, entro le 5 settimane precedenti a RC e PLND e 6 settimane dopo l'intervento chirurgico. Dopo RC e PLND, la valutazione dello stato tumorale è stata effettuata ogni 12 settimane fino a 2 anni, e poi ogni 24 settimane. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stadio tumorale (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), all'eleggibilità al cisplatino (non eleggibile a cisplatino vs. eleggibile a cisplatino ma che lo ha rifiutato) e alla regione geografica (Stati Uniti vs. Unione Europea vs. Resto del mondo).

L'età mediana era di 73 anni (intervallo: da 46 a 87 anni); il 78% era di sesso maschile e il 78% era di etnia bianca. I pazienti avevano un performance status al basale secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0-1 (86%) o 2 (14%). Il 47% aveva CPS ≥ 10 e il 52% CPS < 10 . Il 18% era T2N0, il 77% T3/T4aN0 e il 5% T1-T4aN1. Il 41% dei pazienti aveva una clearance della creatinina al basale ≥ 60 mL/min, il 59% < 60 mL/min ma ≥ 30 mL/min e lo 0,3% < 30 mL/min, rispettivamente. Il 91% dei pazienti aveva un'istologia di carcinoma uroteliale; il 4% aveva un carcinoma uroteliale con differenziazione squamosa, il 3% un carcinoma uroteliale con differenziazione ghiandolare e il 2% un carcinoma uroteliale con altra variante istologica.

Nella popolazione complessiva, 149 (88%) pazienti nel braccio enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab e 156 (90%) pazienti nel braccio solo RC e PLND sono stati sottoposti a RC e PLND. Tra i pazienti trattati con enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab, 100 pazienti hanno iniziato il trattamento adiuvante e 43 pazienti hanno completato tutti i cicli pianificati.

La misura di esito primaria di efficacia era la sopravvivenza libera da eventi (*Event Free Survival*, EFS) valutata mediante una revisione centrale indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Le misure di esito secondarie di efficacia comprendevano la sopravvivenza globale (OS) e la risposta completa patologica (*pathological Complete Response*, pCR) valutata mediante una revisione patologica indipendente in cieco (*Blinded Independent Pathology Review*, BIPR).

Lo studio ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi di EFS, OS e pCR nei pazienti trattati con enfortumab vedotin neoadiuvante e adiuvante in associazione a pembrolizumab rispetto a solo RC e PLND. Il tempo mediano di follow-up per questo studio è stato di 18,5 mesi (intervallo: da 0,6 a 53,7 mesi).

Tabella 6, le Figure 1 e 2 riassumono i risultati di efficacia nello studio EV-303.

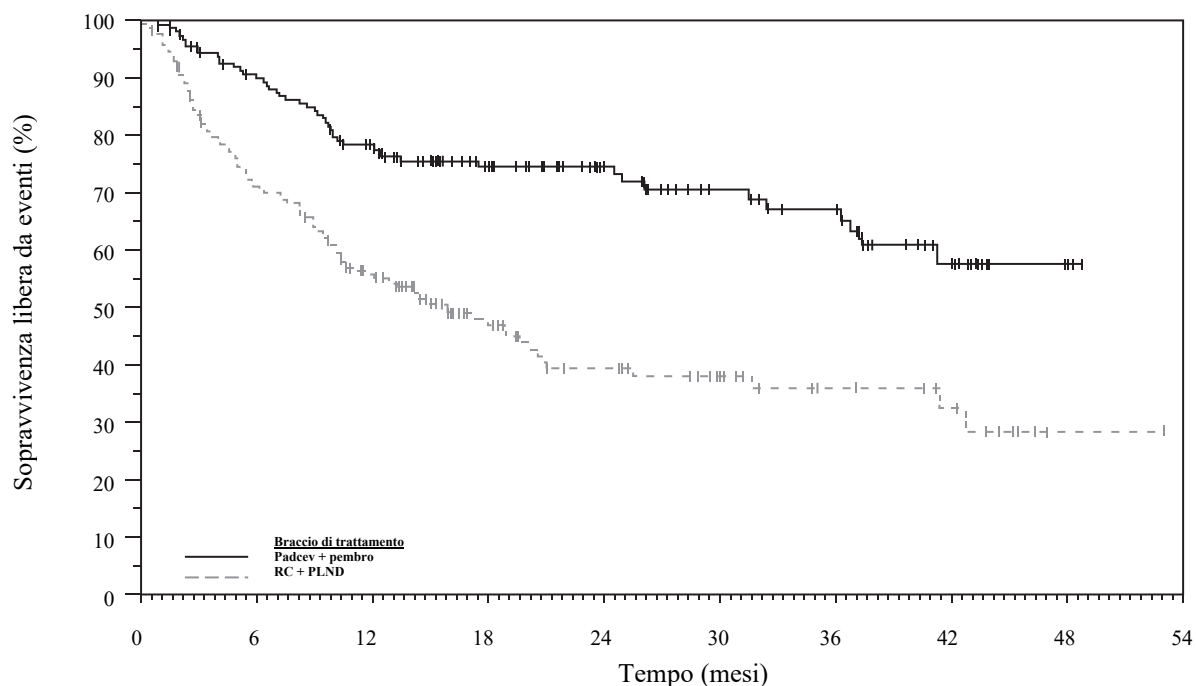
Tabella 6. Risultati di efficacia nello studio EV-303

Endpoint	Padcev + pembrolizumab n=170	solo RC + PLND n=174
Sopravvivenza libera da eventi ^a		
Numero (%) di pazienti con evento	48 (28,2)	95 (54,6)
Mediana in mesi (IC al 95%) ^b	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Hazard ratio ^c (IC al 95%)	0,40 (0,28; 0,57)	
Valore p a 1 coda ^d	<0,0001	
Sopravvivenza globale		
Numero di pazienti (%) con evento	38 (22,4)	68 (39,1)
Mediana in mesi (IC al 95%) ^b	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Hazard ratio ^c (IC al 95%)	0,50 (0,33; 0,74)	
Valore p a 1 coda ^d	0,0002	
Risposta patologica completa		
Numero di pazienti con pCR	97	15
Tasso di pCR (%) (IC al 95%)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Stima differenza trattamento (%) (IC al 95%) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
Valore p a 1 coda ^e	<0,000001	

NR = Non raggiunto.

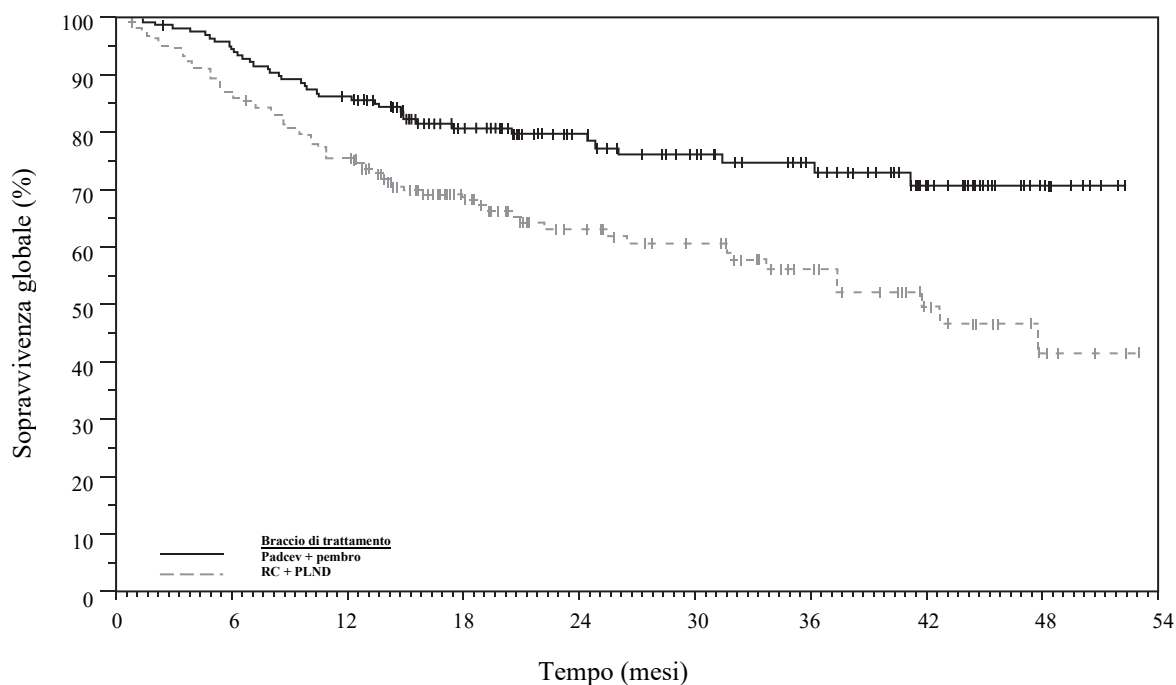
- La EFS è definita come il tempo dalla randomizzazione a uno qualsiasi dei seguenti eventi: progressione radiografica della malattia che preclude un intervento chirurgico con intento curativo secondo la valutazione BICR prima di RC + PLND; mancato intervento chirurgico nei partecipanti con malattia muscolo-invasiva residua e qualsiasi evidenza radiografica di malattia; gran parte della malattia non rimossa al momento dell'intervento chirurgico (il chirurgo non è stato in grado di completare l'intervento chirurgico con intento curativo a causa di tumore non resecabile o della scoperta di nuove metastasi); recidiva locale o a distanza post-RC + PLND stabilita mediante TC o RM valutata da BICR e/o biopsia-qualora la biopsia non fosse fattibile per la sicurezza del partecipante, sarà sufficiente la TC/RM; decesso per qualsiasi causa.
- In base alle stime di Kaplan-Meier.
- In base al modello di regressione stratificato di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con il trattamento come una covariata.
- In base al test log-rank stratificato.
- In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato.

Figura 1. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza libera da eventi, EV-303



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

Figura 2. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza globale, EV-303



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

Cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico non trattato in precedenza

EV-302 (KEYNOTE-A39)

L'efficacia di Padcev in associazione a pembrolizumab è stata valutata nello studio EV-302 (KEYNOTE-A39), uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto, che ha arruolato 886 pazienti con cancro uroteliale non resecabile o metastatico che non avevano ricevuto alcuna terapia sistemica precedente per la malattia localmente avanzata o metastatica. I pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia neoadiuvante o i pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia adiuvante dopo cistectomia sono stati inclusi nello studio se la recidiva si è verificata >12 mesi dopo il completamento della terapia. I pazienti erano considerati non eleggibili al cisplatino se presentavano almeno uno dei seguenti criteri: velocità di filtrazione glomerulare (GFR) tra 30 e 59 mL/min, un *performance status* ECOG ≥ 2 , perdita dell'udito di Grado ≥ 2 o insufficienza cardiaca di Classe III secondo la *New York Heart Association* (NYHA).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab (braccio A) o gemcitabina e chemioterapia a base di platino (cisplatino o carboplatino) (braccio B). I pazienti del braccio A sono stati trattati con enfortumab vedotin 1,25 mg/kg mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni, seguito da pembrolizumab 200 mg al Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni circa 30 minuti dopo enfortumab vedotin. I pazienti del braccio B sono stati trattati con gemcitabina 1 000 mg/m² somministrata ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni con cisplatino 70 mg/m² o carboplatino (AUC = 4,5 o 5 mg/mL/min secondo le linee guida locali) somministrato al Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni. Il trattamento è stato proseguito fino a progressione di malattia, comparsa di tossicità inaccettabile o completamento del numero massimo di cicli di trattamento (chemioterapia: 6 cicli; pembrolizumab: 35 cicli; enfortumab vedotin: nessun limite massimo stabilito).

Ai pazienti randomizzati al braccio gemcitabina e chemioterapia a base di platino era consentito ricevere un'immunoterapia di mantenimento (ad es. avelumab). La randomizzazione è stata stratificata in base all'eleggibilità al cisplatino (eleggibile o non eleggibile), all'espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10 o CPS < 10) e alla presenza di metastasi al fegato (presenti o assenti). L'espressione di PD-L1 è stata valutata mediante il kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se presentavano metastasi attive a livello del SNC, neuropatia sensoriale o motoria in atto di Grado ≥ 2 , diabete non controllato definito come emoglobina A1c (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con sintomi associati al diabete, malattia autoimmune o una condizione medica che ha richiesto trattamento immunosoppressivo, polmonite o altre forme di malattia polmonare interstiziale.

L'età mediana era di 69 anni (intervallo: da 22 a 91 anni); il 77% era rappresentato da soggetti di sesso maschile e la maggior parte era bianca (67%) o asiatica (22%). I pazienti avevano un ECOG *performance status* al basale di 0 (49%), 1 (47%) o 2 (3%). Il 47% dei pazienti presentava un'HbA1c basale documentata $< 5,7\%$. Al basale, il 95% dei pazienti presentava cancro uroteliale metastatico e il 5% dei pazienti presentava cancro uroteliale non resecabile. Il 72% dei pazienti presentava metastasi viscerali al basale, tra cui il 22% con metastasi al fegato. L'85% dei pazienti presentava istologia di carcinoma uroteliale (UC), il 6% presentava UC a differenziazione squamosa mista e il 2% presentava UC misto ad altre varianti istologiche. Il 46% dei pazienti non era eleggibile al cisplatino e il 54% era eleggibile al cisplatino alla data della randomizzazione. Degli 877 pazienti testati che avevano tessuto valutabile per l'espressione di PD-L1, il 58% dei pazienti aveva tumori che esprimevano PD-L1 con

CPS ≥ 10 e il 42% aveva tumori che esprimevano PD-L1 con CPS < 10 . Il tempo mediano di follow-up era di 17,3 mesi (intervallo: da 0,3 a 37,2 mesi).

Le misure di esito primarie di efficacia erano la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) e la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1. Le misure di esito secondarie di efficacia comprendevano il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) valutato mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

Lo studio ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nella OS, nella PFS e nell'ORR per i pazienti randomizzati a enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab rispetto alla gemcitabina e chemioterapia a base di platino.

La Tabella 7 e le Figure 3 e 4 riassumono i risultati di efficacia dello studio EV-302.

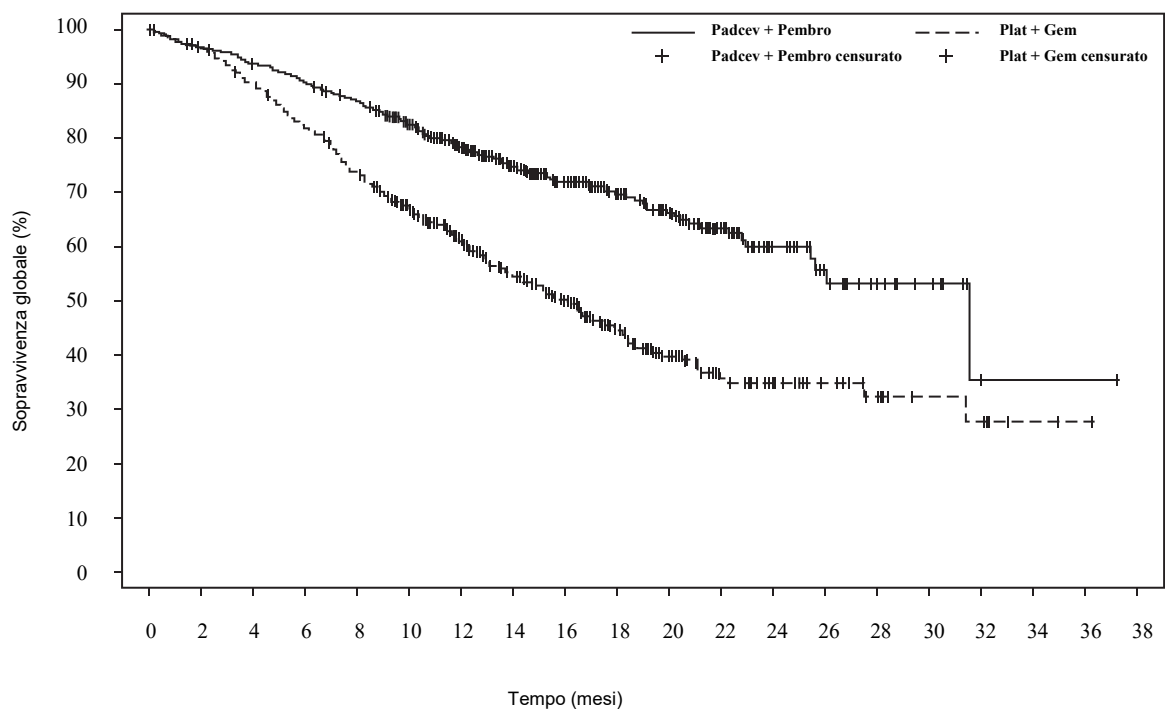
Tabella 7. Risultati di efficacia dello studio EV-302

Endpoint	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabina +platino n = 444
Sopravvivenza globale		
Numero (%) di pazienti con evento	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediana in mesi (IC al 95%) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
<i>Hazard ratio</i> ^b (IC al 95%)	0,468 (0,376; 0,582)	
Valore p a 2 code ^c	< 0,00001	
Sopravvivenza libera da progressione^d		
Numero (%) di pazienti con evento	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediana in mesi (IC al 95%) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
<i>Hazard ratio</i> ^b (IC al 95%)	0,450 (0,377; 0,538)	
Valore p a 2 code ^c	< 0,00001	
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR)^{d,f}		
ORR confermato (%) (IC al 95%) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Valore p a 2 code ^g	<0,00001	
Durata della risposta^{d,f}		
Mediana in mesi (IC al 95%) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = Non raggiunto.

- In base al metodo della trasformazione log-log complementare (Collett, 1994).
- In base al modello stratificato dei rischi proporzionali di Cox. Un *hazard ratio* < 1 favorisce il braccio enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab.
- In base al test log-rank stratificato.
- Valutato con BICR utilizzando RECIST v1.1
- In base al metodo Clopper-Pearson (Clopper 1934).
- Include solo i pazienti con malattia misurabile al basale (n = 437 per enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab, n = 441 per gemcitabina più platino). La durata della risposta è stata stimata nei soggetti con risposta.
- In base al test Cochran-Mantel-Haenszel stratificato in base all'espressione di PD-L1, all'eleggibilità al cisplatino e alle metastasi epatiche.

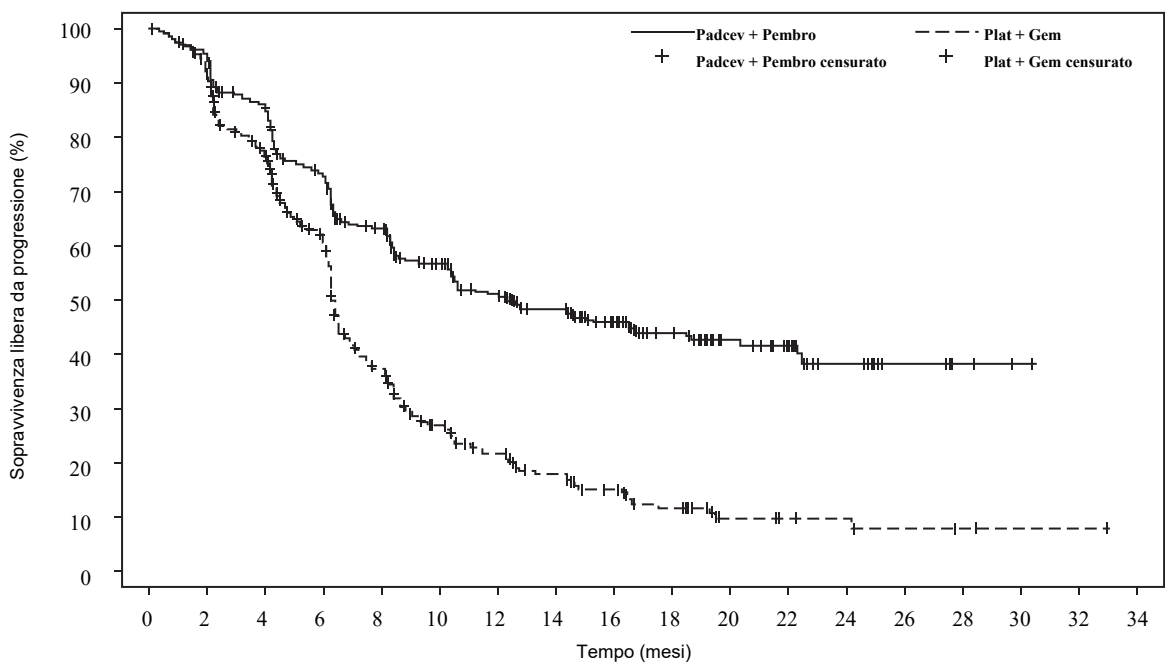
Figura 3. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza globale, EV-302



Numero a rischio

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

Figura 4. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza libera da progressione, EV-302



Numero a rischio

Padcev + Pembro	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1		
Plat + gem	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1	

EV-301

L'efficacia di Padcev come monoterapia è stata valutata nello studio EV-301, uno studio in aperto di fase 3, multicentrico, randomizzato, in cui sono stati arruolati 608 pazienti con cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico, sottoposti a trattamento precedente con una chemioterapia contenente platino e con un inibitore del recettore di morte programmata 1 (PD-1) o con un inibitore del ligando di morte programmata 1 (PD-L1). L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) e gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) e il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) [PFS e ORR sono stati valutati dello sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1]. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ai Giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni o a una delle seguenti chemioterapie decise dallo sperimentatore: docetaxel 75 mg/m² (38%), paclitaxel 175 mg/m² (36%) o vinflunina 320 mg/m² (25%) al Giorno 1 di un ciclo di 21 giorni.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se presentavano metastasi attive a livello del SNC, neuropatia sensoriale o motoria in atto di Grado ≥ 2 , storia conosciuta di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV 1 o 2), epatite B o C attiva, o diabete non controllato definito come HbA1c $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con sintomi associati al diabete.

L'età mediana era di 68 anni (intervallo: da 30 a 88 anni), il 77% era rappresentato da soggetti di sesso maschile e la maggior parte era bianca (52%) o asiatica (33%). Tutti i pazienti avevano un ECOG *performance status* al basale di 0 (40%) o 1 (60%). Il 95% dei pazienti aveva una malattia metastatica e il 5% una malattia localmente avanzata. L'80% dei pazienti presentava metastasi viscerali, incluso il 31% con metastasi al fegato. Il 76% dei pazienti presentava istologia di carcinoma uroteliale/carcinoma a cellule transizionali (TCC), il 14% presentava carcinoma uroteliale misto e circa il 10% aveva altre varianti istologiche. Complessivamente 76 pazienti (13%) erano stati trattati con ≥ 3 linee di terapia sistemica precedente. Il 52% (314) dei pazienti era stato trattato in precedenza con un inibitore di PD-1, il 47% (284) era stato trattato con un inibitore di PD-L1 e un ulteriore 1% (9) dei pazienti era stato trattato con inibitori sia di PD-1 sia di PD-L1. Solo il 18% (111) dei pazienti aveva avuto una risposta alla terapia precedente con inibitore di PD-1 o di PD-L1. Il 63% (383) dei pazienti era stato trattato con regimi precedenti a base di cisplatino, il 26% (159) dei pazienti era stato trattato con regimi precedenti a base di carboplatino e un ulteriore 11% (65) dei pazienti era stato trattato con regimi precedenti a base sia di cisplatino sia di carboplatino.

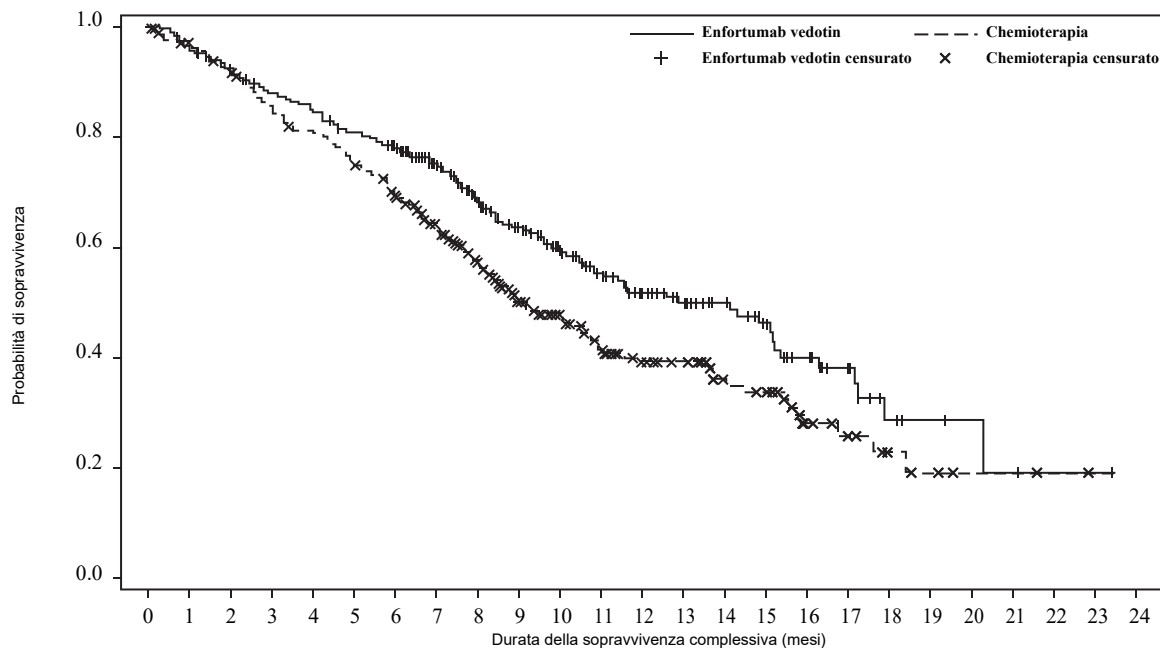
La Tabella 8 riassume i risultati di efficacia dello studio EV-301, dopo un periodo di follow-up mediano di 11,1 mesi (IC al 95%: da 10,6 a 11,6).

Tabella 8. Risultati di efficacia dello studio EV-301

Endpoint	Padcev n = 301	Chemioterapia n = 307
Sopravvivenza globale		
Numero (%) di pazienti con evento	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana in mesi (IC al 95%)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,702 (0,556; 0,886)	
Valore p a 1 coda	0,00142 ^a	
Sopravvivenza libera da progressione ^b		
Numero (%) di pazienti con evento	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana in mesi (IC al 95%)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,615 (0,505; 0,748)	
Valore p a 1 coda	< 0,00001 ^c	
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR) ^b		
ORR (%) (IC al 95%)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valore p a 1 coda	< 0,001 ^d	
Tasso di risposta completa (%)	4,9	2,7
Tasso di risposta parziale (%)	35,8	15,2
Durata della risposta nei soggetti con risposta		
Mediana in mesi (IC al 95%)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

- Limite di efficacia pre-determinato = 0,00679, a 1 coda (aggiustato per i decessi osservati di 301)
- Valutato dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1
- Limite di efficacia pre-determinato = 0,02189, a 1 coda (aggiustato per gli eventi di PFS1 osservati di 432)
- Limite di efficacia pre-determinato = 0,025, a 1 coda (aggiustato per il 100% della frazione di informazione)

Figura 5. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza globale, EV-301



Numero a rischio

Enfortumab vedotin	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Chemioterapia	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con enfortumab vedotin in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il cancro uroteliale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La stima media del volume di distribuzione dell'ADC allo stato stazionario era di 12,8 L dopo 1,25 mg/kg di enfortumab vedotin. *In vitro*, il legame della MMAE non coniugata alle proteine plasmatiche umane era variabile dal 68% all'82%. È improbabile che la MMAE non coniugata sposti o sia spostata dai medicinali altamente legati alle proteine. Gli studi *in vitro* indicano che la MMAE non coniugata è un substrato della P-glicoproteina.

Biotrasformazione

Una frazione minima della MMAE non coniugata rilasciata da enfortumab vedotin viene metabolizzata. *In vitro*, i dati indicano che il metabolismo della MMAE non coniugata avviene primariamente mediante l'ossidazione causata dal CYP3A4.

Eliminazione

La clearance media dell'ADC e della MMAE non coniugata nei pazienti è stata rispettivamente di 0,11 L/ora e 2,11 L/ora. L'eliminazione dell'ADC ha mostrato un declino multi-esponenziale con un'emivita di 3,6 giorni.

L'eliminazione della MMAE non coniugata è sembrata essere limitata dal tasso di rilascio da enfortumab vedotin. L'eliminazione della MMAE non coniugata ha mostrato un declino multi-esponenziale con un'emivita di 2,6 giorni.

Escrezione

L'escrezione della MMAE non coniugata avviene prevalentemente nelle feci, con una percentuale inferiore nelle urine. Dopo una singola dose di un altro ADC che conteneva MMAE non coniugata, circa il 24% della MMAE non coniugata totale somministrata è stato recuperato nelle feci e nelle urine come MMAE non coniugata immodificata dopo 1 settimana. La maggior parte della MMAE non coniugata recuperata è stata escreta nelle feci (72%). Si prevede un profilo di escrezione simile della MMAE non coniugata dopo la somministrazione di enfortumab vedotin.

Popolazioni speciali

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione indica che l'età [intervallo: da 24 a 90 anni; 60% (450/748) > 65 anni, 19% (143/748) > 75 anni] non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di enfortumab vedotin.

Razza e sesso

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la razza [bianca 69% (519/748), asiatica 21% (158/748), nera 1% (10/748) e altra o non nota 8% (61/748)] ed il sesso [maschile 73% (544/748)] non hanno un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di enfortumab vedotin.

Compromissione renale

La farmacocinetica dell'ADC e della MMAE non coniugata è stata valutata dopo la somministrazione di 1,25 mg/kg di enfortumab vedotin a pazienti con compromissione renale lieve (ClCr >60-90 mL/min), moderata (ClCr 30-60 mL/min) e severa (ClCr 15-<30 mL/min). Non sono state osservate differenze significative nell'esposizione AUC dell'ADC o della MMAE non coniugata in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa rispetto ai pazienti con una funzionalità renale normale. Enfortumab vedotin non è stato valutato in pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ClCr < 15 mL/min).

Compromissione epatica

In base all'analisi di farmacocinetica di popolazione eseguita utilizzando dati raccolti con studi clinici condotti in pazienti con UC metastatico, non sono state osservate differenze significative nell'esposizione all'ADC ed è stato osservato un aumento del 37% e del 16% delle concentrazioni medie della MMAE non coniugata in pazienti con cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico rispettivamente trattato e non trattato in precedenza, con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da 1 a $1,5 \times \text{ULN}$ e AST qualsiasi o bilirubina totale $\leq \text{ULN}$ e AST $> \text{ULN}$) rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Enfortumab vedotin è stato studiato solo in un numero limitato di pazienti con compromissione epatica moderata ($n = 5$) o con compromissione epatica severa ($n = 1$). L'effetto della compromissione epatica moderata o severa (bilirubina totale $> 1,5 \times \text{ULN}$ e AST qualsiasi) o del trapianto di fegato sulla farmacocinetica dell'ADC o della MMAE non coniugata non è noto.

Previsioni del modello farmacocinetico su base fisiologica

È previsto che l'uso concomitante di enfortumab vedotin con ketoconazolo (un inibitore combinato di P-gp e potente inibitore del CYP3A) aumenti la $C_{\max}$ della MMAE non coniugata e l'esposizione AUC in misura minore, senza variazione dell'esposizione all'ADC.

È previsto che l'uso concomitante di enfortumab vedotin con rifampicina (un induttore combinato di P-gp e potente induttore del CYP3A) diminuisca la $C_{\max}$ della MMAE non coniugata e l'esposizione AUC con effetto moderato, senza variazione dell'esposizione all'ADC. L'impatto totale di rifampicina sulla $C_{\max}$ della MMAE non coniugata potrebbe essere sottostimato nel modello PBPK.

Si prevede che l'uso concomitante di enfortumab vedotin non abbia effetto sull'esposizione a midazolam (un substrato sensibile del CYP3A). Studi *in vitro* condotti utilizzando microsomi epatici umani indicano che la MMAE non coniugata inibisce il CYP3A4/5 ma non altre isoforme di CYP450. La MMAE non coniugata non ha indotto importanti enzimi del CYP450 negli epatociti umani.

Studi in vitro

Gli studi *in vitro* indicano che la MMAE non coniugata è un substrato e non un inibitore del trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp). Gli studi *in vitro* hanno determinato che la MMAE non coniugata non era un substrato della proteina di resistenza al cancro mammario (BCRP), della proteina 2 associata a resistenza multifarmaco (MRP2), del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 o 1B3 (OATP1B1 o OATP1B3), del trasportatore 2 di cationi organici (OCT2) o del trasportatore 1 o 3 di anioni organici (OAT1 o OAT3). La MMAE non coniugata non era un inibitore della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP), di P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 o OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di genotossicità hanno evidenziato che la MMAE non ha mostrato potenziale genotossico rilevabile in un test di mutazione inversa nei batteri (test di Ames) o in un test di mutazione di linfoma murino L5178Y TK+/- . La MMAE ha indotto aberrazioni cromosomiche nel test dei micronuclei nei ratti, il che è coerente con l'azione farmacologica degli agenti anti-microtubuli.

In studi di tossicità con dose ripetuta in ratti (4 e 13 settimane) e in scimmie (4 settimane) sono state osservate lesioni cutanee. Le lesioni cutanee sono risultate completamente reversibili alla fine di un periodo di recupero di 6 settimane.

L'iperglicemia segnalata negli studi clinici non è stata osservata negli studi di tossicità sia nei ratti sia nelle scimmie e non sono stati riscontrati segni istopatologici nel pancreas di entrambe le specie.

È stata osservata tossicità fetale (con una dimensione ridotta o una perdita completa della nidiata) e un aumento dei riassorbimenti precoci si è riflesso in una riduzione della dimensione della nidiata. Il peso corporeo fetale medio nei feti sopravvissuti al livello di dose di 2 mg/kg era ridotto rispetto ai controlli.

Le variazioni scheletriche fetali associate a enfortumab vedotin sono state considerate ritardi dello sviluppo. Una dose di 2 mg/kg (approssimativamente simile all'esposizione alla dose raccomandata nell'uomo) ha determinato tossicità materna, letalità embrio-fetale e malformazioni strutturali che hanno incluso gastroschisi, malrotazione degli arti posteriori, assenza delle zampe anteriori, malposizionamento degli organi interni e fusione dell'arco cervicale. Inoltre, sono state osservate anomalie scheletriche (asimmetria, fusione, ossificazione incompleta e malformazione delle sternebre, malformazione dell'arco cervicale e ossificazione unilaterale dei centri toracici) e peso fetale ridotto.

La tossicità testicolare osservata, solo nei ratti, ha avuto una reversione parziale entro la fine del periodo di recupero di 24 settimane.

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza dedicati con enfortumab vedotin in associazione a pembrolizumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Trealosio diidrato
Polisorbato 20

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino sigillato

4 anni.

Soluzione ricostituita nel flaconcino

Da un punto di vista microbiologico, dopo la ricostituzione, la soluzione del(i) flaconcino(i) deve essere aggiunta immediatamente alla sacca per infusione. Se i flaconcini ricostituiti non vengono utilizzati subito, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità

dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 24 ore in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congelare.

Soluzione diluita per la somministrazione nella sacca per infusione

Da un punto di vista microbiologico, dopo la diluizione nella sacca per infusione, la soluzione diluita nella sacca deve essere somministrata immediatamente al paziente. Se la soluzione diluita non viene utilizzata subito, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso della soluzione diluita per la somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 16 ore in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, compreso il tempo di infusione. Non congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino sigillato

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 20 mg di Padcev polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL con tappo grigio in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio da 20 mm con anello verde e tappo verde. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Flaconcino da 30 mg di Padcev polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL con tappo grigio in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio da 20 mm con anello argentato e tappo giallo. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Ricostituzione nel flaconcino monodose

1. Seguire le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antitumorali.
2. Usare una tecnica asettica appropriata per la ricostituzione e la preparazione delle soluzioni da somministrare.
3. Calcolare la dose raccomandata in base al peso del paziente per determinare il numero e il dosaggio (20 mg o 30 mg) dei flaconcini necessari.
4. Ricostituire ogni flaconcino come indicato di seguito e, se possibile, dirigere il flusso di acqua sterile per preparazioni iniettabili verso le pareti del flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata:
 - a. flaconcino da 20 mg: aggiungere 2,3 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, per ottenere 10 mg/mL di enfortumab vedotin
 - b. flaconcino da 30 mg: aggiungere 3,3 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, per ottenere 10 mg/mL di enfortumab vedotin.

5. Ruotare lentamente ogni flaconcino fino a quando il contenuto non è completamente disciolto. Lasciar riposare il(i) flaconcino(i) ricostituito(i) per almeno 1 minuto fino alla scomparsa delle bolle d'aria. Non agitare il flaconcino. Non esporre alla luce solare diretta.
6. Ispezionare visivamente la soluzione per individuare eventuale particolato e alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro e priva di particelle visibili. Eliminare tutti i flaconcini con particelle visibili o il cui colore sembra alterato.

Diluzione nella sacca per infusione

7. Aspirare la quantità di dose calcolata di soluzione ricostituita dal(i) flaconcino(i) e trasferirla in una sacca per infusione.
8. Diluire enfortumab vedotin o con destrosio 50 mg/mL (5%), o con cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili. La dimensione della sacca per infusione deve permettere l'aggiunta di una quantità di solvente sufficiente a ottenere una concentrazione finale di 0,3-4 mg/mL di enfortumab vedotin.

La soluzione diluita per la somministrazione di enfortumab vedotin è compatibile con le sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), etilvinil acetato, poliolefina come il polipropilene (PP) o flaconi per EV in polietilene (PE), polietilene tereftalato glicole modificato e set di infusione in PVC con plastificante (bis(2-etilesil) ftalato (DEHP) o tris(2-etilesil) trimellitato (TOTM)), PE e con membrane filtranti (dimensioni dei pori: 0,2-1,2 µm) in polietersulfone, difloruro di polivinilidene o esteri misti di cellulosa.

9. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca. Non esporre alla luce solare diretta.
10. Prima dell'uso, ispezionare visivamente la sacca per infusione per individuare eventuale particolato o alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro e priva di particelle visibili. Non utilizzare la sacca per infusione se si nota eventuale particolato o alterazione del colore.
11. Eliminare tutta la soluzione inutilizzata rimasta nei flaconcini monodose.

Somministrazione

12. Somministrare l'infusione nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa. Non somministrare come push o bolo per via endovenosa.

Per la soluzione ricostituita non sono state osservate incompatibilità con dispositivi di trasferimento a sistema chiuso in acrilonitrile butadiene stirene (ABS), acrilico, carbone attivo, monomero di etilene propilene diene, metacrilato ABS, policarbonato, poliisoprene, poliossimetilene, PP, silicone, acciaio inossidabile, elastomero termoplastico.

13. Non co-somministrare altri medicinali nella stessa linea di infusione.
14. Si raccomanda di utilizzare filtri in linea o filtri da siringa (dimensione dei pori: 0,2-1,2 µm, materiali raccomandati: polietersolfone, difloruro di polivinilidene, esteri misti di cellulosa) durante la somministrazione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i)del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Svizzera

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di utilizzare Padcev in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro in cui è commercializzato Padcev, ai medici che potrebbero prescrivere Padcev siano forniti i seguenti materiali:

Pacchetto informativo per il paziente:

- foglio illustrativo
- scheda del paziente
 - scheda del paziente:
 - informazioni per i pazienti che il trattamento con Padcev può causare reazioni cutanee, comprese reazioni cutanee severe come SJS, TEN o altre severe eruzioni cutanee
 - descrizione dei sintomi delle reazioni cutanee e invito a rivolgersi immediatamente al medico poiché potrebbero essere segni di una reazione cutanea severa
 - messaggio di avvertimento che il paziente sta usando Padcev, destinato agli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza
 - dati di contatto del medico curante che ha prescritto Padcev
 - necessità di portare la scheda sempre con sé e di presentarla a qualsiasi operatore sanitario.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre fornire una scheda del paziente in ciascuna confezione del medicinale. Il testo di tale scheda è incluso nell'Allegato III.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PADCEV 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
enfortumab vedotin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 20 mg di enfortumab vedotin.
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di enfortumab vedotin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato e polisorbato 20

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Non agitare.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1615/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

PADCEV 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
enfortumab vedotin
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso EV dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg/mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PADCEV 30 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
enfortumab vedotin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 30 mg di enfortumab vedotin.
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di enfortumab vedotin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato e polisorbato 20

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Non agitare.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1615/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

PADCEV 30 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
enfortumab vedotin
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso EV dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg/mL

6. ALTRO

CONTENUTO DELLA SCHEDA DEL PAZIENTE

SCHEDA DEL PAZIENTE

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Porti questa scheda con sé **sempre**, specialmente quando viaggia o quando vede un altro medico.
- Si assicuri di mostrare questa scheda ad ogni medico, farmacista o infermiere per ogni trattamento medico o ad ogni visita in ospedale o clinica.
- Contatti il medico **immediatamente** se manifesta qualsiasi effetto indesiderato, in particolare quelli elencati in questa scheda.

INFORMAZIONI DI SICUREZZA IMPORTANTI PER IL PAZIENTE

Padcev può causare effetti indesiderati gravi, incluse reazioni cutanee severe (sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e altre severe eruzioni cutanee come esantema simmetrico intertriginoso e flessionale correlato al farmaco).

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere **immediatamente** se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- eruzione cutanea o prurito che continua a peggiorare o si ripresenta dopo il trattamento,
- vescicole o desquamazione della pelle,
- piaghe o ulcere dolorose nella bocca o nel naso, nella gola o nell'area genitale,
- febbre o sintomi simil-influenzali,
- o linfonodi ingrossati.

Questi possono essere segni di una reazione cutanea severa che può insorgere durante la somministrazione di questo medicinale, in particolare durante le prime settimane di trattamento. Se questo accade, il medico la controllerà e può prescrivere un medicinale per trattare la reazione cutanea. Il medico può sospendere o interrompere il trattamento se la reazione cutanea peggiora. Se ha qualsiasi dubbio sul suo trattamento, si rivolga al medico.

INFORMAZIONI IMPORTANTI PER GLI OPERATORI SANITARI

- Questo paziente è in trattamento con Padcev (enfortumab vedotin), che può causare reazioni cutanee severe, incluse SJS e TEN (prevalentemente durante il primo ciclo di trattamento).
- I sintomi includono eruzione cutanea o prurito che continua a peggiorare o si ripresenta dopo il trattamento, vescicole o desquamazione della pelle, piaghe o ulcere dolorose nella bocca o nel naso, nella gola o nell'area genitale, febbre o sintomi simil-influenzali o linfonodi ingrossati.
- Febbre o sintomi simil-influenzali possono essere i primi segni di una reazione cutanea. I pazienti devono essere monitorati per le reazioni cutanee, a partire dal primo ciclo di trattamento e durante tutto il trattamento. I corticosteroidi/antistaminici topici possono essere presi in considerazione per reazioni cutanee da lievi a moderate.
- Se si sospetta SJS o TEN o se insorgono lesioni bollose, sospendere **immediatamente** il trattamento ed effettuare una visita medica specialistica; la conferma istologica è fondamentale per il riconoscimento precoce, poiché la diagnosi e l'intervento possono migliorare la prognosi.
- Se si manifestano SJS o TEN, reazioni cutanee di Grado 4 o ricorrenti di Grado 3, interrompere definitivamente il trattamento.
- Sospendere il trattamento se si manifestano reazioni cutanee di Grado 2 con febbre, di Grado 2 in peggioramento o di Grado 3 fino al Grado ≤ 1 e riprendere allo stesso livello di dose o prendere in considerazione una riduzione della dose di un livello; prendere in considerazione una visita medica specialistica.

Per ulteriori informazioni, contattare l'ematologo/oncologo del paziente e consultare le Informazioni di Prodotto per enfortumab vedotin disponibili all'indirizzo <https://www.ema.europa.eu/>.

Nome: _____
Numero di contatto: _____
Contatto di emergenza: _____
Numero del contatto di emergenza: _____
Nome dell'ematologo/oncologo/infermiere di oncologia: _____
Numero di contatto: _____
Numero di contatto fuori orario: _____
Nome dell'ospedale: _____
Numero di contatto dell'ospedale: _____
Data di inizio del trattamento con PADCEV: _____

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Padcev 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Padcev 30 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
enfortumab vedotin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Padcev e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Padcev
3. Come usare Padcev
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Padcev
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Padcev e a cosa serve

Padcev contiene il principio attivo enfortumab vedotin che è costituito da un anticorpo monoclonale legato ad una sostanza mirata a eliminare le cellule tumorali. L'anticorpo monoclonale riconosce determinate cellule tumorali e rilascia la sostanza in tali cellule.

Questo medicinale è usato da solo o in associazione a pembrolizumab negli adulti per trattare una forma di tumore chiamata cancro della vescica (cancro uroteliale).

Padcev viene somministrato alle persone quando il tumore si è diffuso allo strato muscolare della vescica ed eventualmente a un linfonodo vicino, ma non ad altre parti del corpo. Viene utilizzato prima della rimozione chirurgica della vescica (terapia neoadiuvante) e poi continuato dopo l'intervento chirurgico (terapia adiuvante) per contribuire a prevenire la ricomparsa del tumore.

Padcev viene somministrato alle persone quando il loro tumore si è diffuso oppure non può essere asportato chirurgicamente.

Padcev, quando usato da solo, viene somministrato alle persone che sono già state trattate con un medicinale immunoterapico e anche con un trattamento chemioterapico contenente platino.

Questo medicinale può essere somministrato in associazione a pembrolizumab. È importante che legga anche il foglio illustrativo di questo altro medicinale. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Padcev

Non le deve essere somministrato Padcev

- se è allergico a enfortumab vedotin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga immediatamente al medico se:

- presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di reazione cutanea:
 - eruzione cutanea o prurito che continua a peggiorare o si ripresenta dopo il trattamento,
 - vescicole o desquamazione della pelle,
 - piaghe o ulcere dolorose in bocca o nel naso, nella gola o nell'area dei genitali,
 - febbre o sintomi simil-influenzali,
 - o linfonodi ingrossati.
- Questi potrebbero essere segni di una reazione cutanea severa, che può verificarsi durante il trattamento con questo medicinale, in particolare durante le prime settimane di trattamento. Le reazioni cutanee possono verificarsi in un numero maggiore di pazienti quando questo medicinale viene somministrato insieme a pembrolizumab. In tal caso, il medico la monitorerà e potrebbe somministrarle un medicinale per trattare la condizione cutanea. Il medico potrebbe inoltre sospendere il trattamento fino alla riduzione dei sintomi. Se la reazione cutanea peggiora, il medico potrebbe interrompere il trattamento.

Troverà queste informazioni anche nella Scheda del paziente che è inclusa nella confezione. È importante che porti con sé questa Scheda del paziente e che la mostri a ogni operatore sanitario che vedrà.

- presenta qualsiasi sintomo di aumento dello zucchero nel sangue, tra cui urinare spesso, aumento della sete, visione annebbiata, confusione, sonnolenza, perdita di appetito, alito dall'odore fruttato, nausea, vomito o mal di stomaco. Durante il trattamento, può sviluppare aumento dello zucchero nel sangue.
- presenta problemi ai polmoni (polmonite/malattia polmonare interstiziale) o se compaiono o peggiorano sintomi, inclusi problemi a respirare, respiro affannoso o tosse. Questi problemi ai polmoni possono verificarsi più spesso quando questo medicinale viene somministrato insieme a pembrolizumab. In tal caso, il medico potrebbe sospendere il trattamento fino al miglioramento dei sintomi oppure ridurre la dose. Se i sintomi peggiorano, il medico potrebbe interrompere il trattamento.
- presenta, o pensa di presentare, un'infezione. Alcune infezioni possono essere gravi e possono essere rischiose per la sua vita.
- presenta qualsiasi sintomo di problemi ai nervi (neuropatia), quali intorpidimento, formicolio o una sensazione di formicolio alle mani o ai piedi oppure debolezza muscolare. In tal caso, il medico potrebbe sospendere il trattamento fino al miglioramento dei sintomi oppure ridurre la dose. Se i sintomi peggiorano, il medico potrebbe interrompere il trattamento.
- presenta problemi agli occhi, come occhio secco, durante il trattamento. Può sviluppare problemi di occhi secchi durante il trattamento con Padcev.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Padcev

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se assume medicinali per le infezioni fungine (ad es. ketoconazolo) perché possono aumentare la quantità di Padcev nel sangue. Se assume normalmente questi medicinali, il medico potrebbe cambiarli e prescrivere un medicinale diverso da usare durante il trattamento.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Non deve usare questo medicinale se è in corso una gravidanza. Padcev potrebbe danneggiare il feto.

Se è una donna che sta iniziando il trattamento con questo medicinale ed è in grado di iniziare una gravidanza, dovrà usare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento con Padcev e per almeno 6 mesi dopo averlo interrotto.

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno e possa danneggiare il bambino. Non allatti al seno durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo aver interrotto Padcev.

Agli uomini che utilizzano questo medicinale si consiglia di congelare e conservare dei campioni di sperma prima del trattamento. Si consiglia agli uomini di non avere figli durante il trattamento con questo medicinale e fino ad almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi veicoli o utilizzi macchinari se non si sente bene durante il trattamento.

3. Come usare Padcev

Le verrà somministrato Padcev in ospedale o presso una clinica, sotto il controllo di un medico specializzato in questi trattamenti.

Dose di Padcev che riceverà

Quando usato da solo, la dose raccomandata per questo medicinale è di 1,25 mg/kg nei Giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni. Quando usato con pembrolizumab, la dose raccomandata di questo medicinale è di 1,25 mg/kg nei Giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni. Il medico deciderà quanti trattamenti le servono.

Metodo di somministrazione di Padcev

Riceverà Padcev per infusione endovenosa per 30 minuti. Padcev sarà aggiunto ad una sacca per infusione contenente glucosio, cloruro di sodio o soluzione di Ringer lattato prima dell'uso.

Se salta una dose di Padcev

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti per ricevere Padcev. Se salta un appuntamento, chiedi al suo medico quando fissare la dose successiva.

Se smette la somministrazione di Padcev

Non interrompa il trattamento con Padcev se non ne ha parlato prima con il suo medico. Interrompere il trattamento può arrestare l'effetto del medicinale.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni possibili effetti indesiderati potrebbero essere gravi:

- **Reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e altre eruzioni cutanee severe come esantema simmetrico intertriginoso e flessionale correlato al farmaco).** Informi immediatamente il medico se presenta uno qualsiasi di questi segni di reazione cutanea severa: eruzione cutanea o prurito che continua a peggiorare o ricompare dopo il trattamento, vescicole o desquamazione della pelle, piaghe o ulcere dolorose in bocca o nel naso, nella gola o nell'area dei genitali, febbre o sintomi simil-influenzali oppure linfonodi ingrossati (frequenza non nota).
- **Zucchero elevato nel sangue (iperglicemia).** Informi immediatamente il medico se presenta qualsiasi sintomo di zucchero elevato nel sangue, tra cui: urinare spesso, aumento della sete, visione annebbiata, confusione, sonnolenza, perdita di appetito, alito dall'odore fruttato, nausea, vomito o mal di stomaco (può interessare più di 1 persona su 10).
- **Una grave complicazione del diabete con alti livelli di chetoni nel sangue che possono rendere il sangue più acido (chetoacidosi diabetica)** (frequenza non nota).
- **Problemi ai polmoni (polmonite/malattia polmonare interstiziale).** Informi immediatamente il medico se compaiono o peggiorano sintomi, inclusi problemi a respirare, respiro affannoso o tosse (può interessare fino a 1 persona su 10).
- **Problemi ai nervi (neuropatia periferica come neuropatia motoria, neuropatia sensomotoria, parestesia, ipoestesia e debolezza muscolare).** Informi immediatamente il medico se avverte intorpidimento, formicolio o una sensazione di formicolio alle mani o ai piedi oppure debolezza muscolare (può interessare più di 1 persona su 10).
- **Fuoriuscita di Padcev dalla vena nei tessuti circostanti la sede di infusione (stravasamento).** Informi immediatamente il medico o richieda assistenza medica se nota qualsiasi arrossamento, gonfiore, prurito o fastidio nella sede di infusione. Se Padcev fuoriesce dalla sede di iniezione o dalla vena e raggiunge la pelle e i tessuti circostanti, potrebbe causare una reazione in sede di infusione. Queste reazioni possono verificarsi subito dopo un'infusione, ma talvolta possono verificarsi nei giorni dopo l'infusione (può interessare fino a 1 persona su 10).
- **Infezione grave (sepsi) quando i batteri e le loro tossine circolano nel sangue causando danni agli organi** (può interessare fino a 1 persona su 10).
- **Infezioni osservate in pazienti con sistema immunitario indebolito (infezioni fungine)** (frequenza non nota).
- **Infezione ai polmoni (polmonite)** (può interessare fino a 1 persona su 10).
- **Reazione correlata all'infusione**
I medicinali di questo tipo (anticorpi monoclonali) possono causare reazioni correlate all'infusione, quali:
 - bassa pressione sanguigna
 - gonfiore della lingua
 - difficoltà a respirare (dispnea)
 - febbre
 - brividi
 - rossore della pelle (arrossamento)

- prurito
 - eruzione cutanea
 - malessere (vomito)
 - sensazione di malessere generale (malessere)
- In genere, questi tipi di reazioni si manifestano da pochi minuti a diverse ore dopo il completamento dell'infusione. Tuttavia, possono manifestarsi anche più di diverse ore dopo il completamento dell'infusione, ma questo è raro. Le reazioni correlate all'infusione possono interessare fino a 1 persona su 10.

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con Padcev in associazione a pembrolizumab per il tumore della vescica che si è diffuso allo strato muscolare della vescica ed eventualmente a un linfonodo vicino, ma non ad altre parti del corpo e per il tumore alla vescica che si è diffuso o che non può essere asportato chirurgicamente:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione del tratto urinario
- basso numero di globuli rossi (anemia)
- nausea, diarrea e vomito
- stanchezza
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- occhio secco
- perdita di capelli
- perdita di peso
- pelle secca o pruriginosa
- protuberanze piatte o in rilievo rosse sulla pelle
- aumento di enzimi epatici (aspartato aminotransferasi [AST] o alanina aminotransferasi [ALT])
- ridotta attività della ghiandola tiroidea (ipotiroidismo)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- bassi livelli dei globuli bianchi (leucopenia)
- andatura anormale (alterazione dell'andatura)
- occhi arrossati
- orticaria sulla pelle
- pelle arrossata
- eruzione cutanea
- chiazze di pelle infiammate, pruriginose, screpolate e ruvide
- rossore e formicolio sui palmi o sulle piante dei piedi
- desquamazione della pelle
- afte in bocca
- eruzione cutanea con sintomi associati: prurito, rossore, protuberanze o macchie rosse sulla pelle, vesciche piene di liquido, vesciche grandi, lesioni cutanee
- aumento della lipasi (un esame del sangue effettuato per controllare il pancreas)
- infiammazione dei muscoli (miosite)
- bassi livelli di piastrine nel sangue che possono causare sanguinamento e lividi (trombocitopenia)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- irritazione della pelle
- sensazione di bruciore alla pelle
- problemi che interessano la funzione dei nervi causando strane sensazioni o problemi di movimento
- reazione allergica sulla pelle
- eruzione cutanea con sintomi associati: macchie che sembrano occhi di bue, desquamazione della pelle, vescica piatta piena di liquido
- desquamazione della pelle su tutto il corpo
- infiammazione nelle pieghe della pelle, compreso l'inguine
- vesciche o lesioni simili a vesciche sulla pelle
- infiammazione o prurito che appare solo su gambe e piedi

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- basso numero di globuli bianchi con o senza febbre
- schiarimento o scurimento anomalo della pelle (iperpigmentazione della pelle, schiarimento della pelle, alterazioni della pigmentazione)

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con Padcev da solo:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione del tratto urinario
- basso numero di globuli rossi (anemia)
- nausea, diarrea e vomito
- stanchezza
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- occhio secco
- perdita di capelli
- perdita di peso
- pelle secca o pruriginosa
- eruzione cutanea
- protuberanze piatte o in rilievo rosse sulla pelle
- aumento di enzimi epatici (aspartato aminotransferasi [AST] o alanina aminotransferasi [ALT])

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- bassi livelli dei globuli bianchi (leucopenia)
- andatura anormale (alterazione dell'andatura)
- occhi arrossati
- orticaria sulla pelle
- pelle arrossata
- chiazze di pelle infiammate, pruriginose, screpolate e ruvide
- rossore e formicolio sui palmi o sulle piante dei piedi
- desquamazione della pelle
- afte in bocca
- eruzione cutanea con sintomi associati: prurito, rossore, protuberanze o macchie rosse sulla pelle, vesciche piene di liquido, vesciche grandi, lesioni cutanee
- bassi livelli di piastrine nel sangue che possono causare sanguinamento e lividi (trombocitopenia)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- irritazione della pelle
- sensazione di bruciore alla pelle
- problemi che interessano la funzione dei nervi causando strane sensazioni o problemi di movimento
- riduzione della dimensione del muscolo
- vesciche ematiche
- reazione allergica sulla pelle
- eruzione cutanea con sintomi associati: macchie che sembrano occhi di bue, desquamazione della pelle, vescica piatta piena di liquido
- desquamazione della pelle su tutto il corpo
- infiammazione nelle pieghe della pelle, compreso l'inguine
- vesciche o lesioni simili a vesciche sulla pelle
- infiammazione o prurito che appare solo su gambe e piedi

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- basso numero di globuli bianchi con o senza febbre
- schiarimento o scurimento anomalo della pelle (iperpigmentazione della pelle, schiarimento della pelle, alterazioni della pigmentazione)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Padcev

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C). Non congelare.

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per riutilizzarla. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Padcev

- Il principio attivo è enfortumab vedotin
- Un flaconcino da 20 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di enfortumab vedotin
- Un flaconcino da 30 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 30 mg di enfortumab vedotin
- Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di enfortumab vedotin

Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, trealosio diidrato e polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di Padcev e contenuto della confezione

Padcev polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

Padcev è fornito in una scatola contenente 1 flaconcino di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Produttore:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
V93 FC86
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Ricostituzione nel flaconcino monodose

1. Seguire le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antitumorali.
2. Usare una tecnica asettica appropriata per la ricostituzione e la preparazione delle soluzioni da somministrare.
3. Calcolare la dose raccomandata in base al peso del paziente per determinare il numero e il dosaggio (20 mg o 30 mg) di flaconcini necessari.
4. Ricostituire ogni flaconcino come indicato di seguito e, se possibile, dirigere il flusso di acqua sterile per preparazioni iniettabili verso le pareti del flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata:
 - a. flaconcino da 20 mg: aggiungere 2,3 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, per ottenere 10 mg/mL di enfortumab vedotin.
 - b. flaconcino da 30 mg: aggiungere 3,3 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, per ottenere 10 mg/mL di enfortumab vedotin.
5. Ruotare lentamente ogni flaconcino fino a quando il contenuto non è completamente disciolto. Lasciar riposare il(i) flaconcino(i) ricostituito(i) per almeno 1 minuto fino alla scomparsa delle bolle d'aria. Non agitare il flaconcino. Non esporre alla luce solare diretta.
6. Ispezionare visivamente la soluzione per individuare eventuale particolato e alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro e priva di particelle visibili. Eliminare tutti i flaconcini con particelle visibili o il cui colore sembra alterato.

Diluzione nella sacca per infusione

7. Aspirare la quantità di dose calcolata di soluzione ricostituita dal(i) flaconcino(i) e trasferirla in una sacca per infusione.
8. Diluire enfortumab vedotin o con destrosio 50 mg/mL (5%), o con cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili. La dimensione della sacca per infusione deve permettere l'aggiunta di una quantità di solvente sufficiente a ottenere una concentrazione finale di 0,3-4 mg/mL di enfortumab vedotin.

La soluzione diluita per la somministrazione di enfortumab vedotin è compatibile con le sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), etilvinil acetato, poliolefina come il polipropilene (PP) o flaconi per EV in polietilene (PE), polietilene tereftalato glicole modificato e set di infusione in PVC con plastificante (bis(2-etilesil) ftalato (DEHP) o tris(2-etilesil) trimellitato (TOTM)), PE e con membrane filtranti (dimensioni dei pori: 0,2-1,2 µm) in polietersolfone, difloruro di polivinilidene o esteri misti di cellulosa.

9. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca. Non esporre alla luce solare diretta.
10. Prima dell'uso, ispezionare visivamente la sacca per infusione per individuare eventuale particolato o alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro e priva di particelle visibili. Non utilizzare la sacca per infusione se si nota eventuale particolato o alterazione del colore.
11. Eliminare tutta la soluzione inutilizzata rimasta nei flaconcini monodose.

Somministrazione

12. Somministrare l'infusione nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa. Non somministrare come push o bolo per via endovenosa.

Per la soluzione ricostituita non sono state osservate incompatibilità con dispositivi di trasferimento a sistema chiuso in acrilonitrile butadiene stirene (ABS), acrilico, carbone attivo, monomero di etilene propilene diene, metacrilato ABS, policarbonato, poliisoprene, poliossimetilene, PP, silicone, acciaio inossidabile, elastomero termoplastico.

13. Non co-somministrare altri medicinali nella stessa linea di infusione.
14. Si raccomanda di utilizzare filtri in linea o filtri da siringa (dimensione dei pori: 0,2-1,2 μm , materiali raccomandati: polietersulfone, difloruro di polivinilidene, esteri misti di cellulosa) durante la somministrazione.

Smaltimento

Padcev è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per enfortumab vedotin, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla leucopenia, infezioni fungine e infezioni del tratto urinario, derivanti da studi clinici e da segnalazioni spontanee, che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, un de-challenge positivo e un re-challenge positivo (per la leucopenia), il PRAC ritiene che vi sia almeno una ragionevole possibilità di una relazione causale tra enfortumab vedotin e leucopenia, infezioni fungine e infezioni del tratto urinario. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti enfortumab vedotin debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su enfortumab vedotin il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/dei medicinali contenente/i enfortumab vedotin sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.