

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Padcev 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Padcev 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Padcev 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä, liuosta varten sisältää 20 mg enfortumabivedotiinia.

Padcev 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä, liuosta varten sisältää 30 mg enfortumabivedotiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg enfortumabivedotiinia.

Enfortumabivedotiini koostuu täysin ihmisperäisestä IgG1 kappa-vasta-aineesta, joka on konjugoitu mikrotubulustoimintaan vaikuttavaan aineeseen, monometyyliauristatiini E:hen (MMAE), proteaasia pilkkovalla maleimidokaproyyli-valiini-sitrulliinilinkkerillä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Padcev on monoterapiana tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen uroteelisyöpä ja jotka ovat aikaisemmin saaneet platinaa sisältävää kemoterapiaa ja ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1 tai ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1 -estäjää (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Padcev-hoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa vain lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoidoista. Hyvä laskimoyhteys on varmistettava ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Annostus

Enfortumabivedotiinin suositeltu annos on 1,25 mg/kg (enintään 125 mg potilaille, jotka painavat ≥ 100 kg) annettuna infuusiona laskimoon 30 minuutin ajan jokaisen 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15, kunnes sairaus etenee tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.

Taulukko 1. Suositeltu annoksenpienennys haittavaikutusten vuoksi

	Annostaso
Aloitusannos	1,25 mg/kg tai enintään 125 mg
Ensimmäinen annoksen pienennys	1,0 mg/kg tai enintään 100 mg
Toinen annoksen pienennys	0,75 mg/kg tai enintään 75 mg
Kolmas annoksen pienennys	0,5 mg/kg tai enintään 50 mg

Annoksen muutokset

Taulukko 2. Antamisen keskeytys, annoksen pienennys ja antamisen lopettaminen paikallisesti edennyttä tai metastaattista uroteelisyöpää sairastaville potilaille

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annoksen muutos*
Ihoreaktiot	Epäilty Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) tai rakkulaiset ihovauriot	Keskeytä hoito välittömästi ja lähetä potilas erikoishoitoon
	Vahvistettu SJS tai TEN; aste 4 tai toistuvasti aste 3	Hoito lopetettava pysyvästi.
	Asteen 2 huononeminen Kuumainen aste 2 Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> Hoidon keskeytys kunnes aste ≤ 1 Lähetettä erikoishoitoon on harkittava Uudelleenaloitus samalla annostasolla tai harkitse annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla (ks. taulukko 1)
Hyperglykemia	Veren glukoosi $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä hoito, kunnes kohonnut veren glukoosi on parantunut arvoon $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) Uudelleenaloitus samalla annostasolla
Perifeerinen neuropatia	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> Hoidon keskeytys kunnes aste ≤ 1 Ensimmäisellä esiintymiskerralla uudelleenaloitus samalla annostasolla Jos oire toistuu, keskeytä hoito kunnes aste ≤ 1 ja jatka sitten hoitoa yhtä pienemmällä annostasolla (ks. taulukko 1)
	Aste ≥ 3	Hoito lopetettava pysyvästi.

*Toksisuus luokiteltiin National Cancer Institute (Kansallinen syöpäinstituutti) Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) (Yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, versio 5.0) -luokituksen mukaan, missä aste 1 on lievä, aste 2 on keskivaikea, aste 3 on vaikea ja aste 4 on henkeä uhkaava

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] > 60 – 90 ml/min), keskivaikea (CrCL 30 – 60 ml/min) tai vaikea (CrCL 15 – < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Enfortumabivedotiinia ei ole arvioitu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (CrCL < 15 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini 1–1,5 × normaalin yläraja [ULN] ja ASAT mikä tahansa tai kokonaisbilirubiini ≤ ULN ja ASAT > ULN). Enfortumabivedotiinia on arvioitu vain pienellä määrällä potilaita, jolla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, eikä sitä ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Enfortumabivedotiinilla ei ole asianmukaista käyttöaihetta pediatriisille potilaille paikallisesti edenneen tai metastaattisen uroteelisyövän hoitoon.

Antotapa

Padcev annetaan laskimoon. Suositeltu annos on annettava infuusiona laskimoon 30 minuutin ajan. Enfortumabivedotiinia ei saa antaa pikaboluksena tai bolusinjektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Ihoreaktiot

Enfortumabivedotiiniin liittyy ihoreaktioita enfortumabivedotiinin iholla ekspressoituvaa nektiini-4:ään sitoutumisen vuoksi. Kuume tai flunssan kaltaiset oireet voivat olla ensimmäinen merkki vakavasta ihoreaktiosta. Potilaita tulee tarkkailla, jos tällaisia oireita ilmenee.

Lieviä tai keskivaikeita ihoreaktioita, ensisijaisesti makulopapulaarista ihottumaa, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Myös kuolemaan johtaneita vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten SJS:ää ja TEN:ä, on esiintynyt enfortumabivedotiinilla hoidetuilla potilailla, pääasiassa ensimmäisen hoitojakson aikana. Kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika vaikeiden ihoreaktioiden alkamiseen oli 0,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–6,4).

Potilaita on seurattava ihoreaktioiden varalta ensimmäisestä hoitojaksosta lähtien sekä koko hoidon keston ajan. Asianmukaista hoitoa, kuten paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja ja antihistamiineja, voidaan harkita lieviin ja keskivaikeisiin ihoreaktioihin. Epäillyssä SJS:ssä tai TEN:ssä, tai jos potilaalle ilmaantuu rakkalaisia ihovaurioita, hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilas lähetettävä erikoishoitoon. Histologinen varmistus, mukaan lukien useimmat biopsiat, on ratkaisevan tärkeää ihoreaktion varhaisessa tunnistamisessa, sillä diagnoosi ja toimenpiteet voivat parantaa ennustetta. Padcev-hoito on lopetettava pysyvästi, jos SJS tai TEN varmistuu tai asteen 4 ihoreaktioita tai toistuvia vaikeita ihoreaktioita ilmenee. Asteen 2 huonontuessa, kuumeisessa asteessa 2 tai asteen 3 ihoreaktioissa, hoito on keskeytettävä, kunnes reaktiot ovat parantuneet asteeseen ≤ 1. Potilaan lähettämistä erikoishoitoon on harkittava. Hoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annostasolla tai annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla voidaan harkita (ks. kohta 4.2).

Hyperglykemia

Enfortumabivedotiinilla hoidetuilla potilailla, joilla oli tai ei ollut aiempaa diabetes mellitusta, on ilmennyt hyperglykemiaa ja diabeettista ketoasidoosia (DKA), myös kuolemaan johtavana (ks. kohta 4.8). Hyperglykemiaa ilmeni useammin potilailla, joilla oli aiemmin ollut hyperglykemiaa tai korkea painoindeksi ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden HbA1c oli lähtötilanteessa $\geq 8 \%$. Veren glukoositasoja on seurattava ennen valmisteen antamista ja säännöllisesti hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan potilailla, joilla on diabetes mellituksen tai hyperglykemian riski. Jos veren glukoositaso nousee arvoon $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), Padcev-hoito on keskeytettävä, kunnes veren glukoosi on laskenut arvoon $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$), ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa (ks. kohta 4.2).

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa, pääasiassa perifeeristä sensorista neuropatiaa, on ilmennyt enfortumabivedotiinihoidon yhteydessä, mukaan lukien asteen ≥ 3 reaktiot (ks. kohta 4.8). Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli ennestään asteen ≥ 2 perifeeristä neuropatiaa. Potilaita on seurattava uuden tai pahenevan perifeerisen neuropatian oireiden varalta, koska näiden potilaiden enfortumabivedotiinihoitoa on ehkä lykättävä, annosta pienennettävä tai hoito keskeytettävä (ks. taulukko 1). Padcev-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee asteen ≥ 3 perifeeristä neuropatiaa (ks. kohta 4.2).

Silmät

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia, pääasiassa silmien kuivumista, on esiintynyt enfortumabivedotiinihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava silmiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Jos silmäoireet eivät häviä tai pahenevat, on harkittava keinokyyneleitä silmien kuivumisen ennaltaehkäisyyn ja lähetettävä silmälääkärin arviointiin.

Infuusiokohdan ekstravasaatio

Enfortumabivedotiinin antamisen jälkeen on havaittu ekstravasaatiosta johtuneita ihon ja pehmytkudoksen vaurioita (ks. kohta 4.8). Ennen Padcev-hoidon aloittamista on tarkistettava, että laskimoyhteys on hyvä, ja antamisen aikana infuusion antokohtaa on tarkkailtava mahdollisen ekstravasaation varalta. Mikäli ekstravasaatiota ilmenee, infuusio on lopetettava ja potilasta seurattava haittavaikutusten varalta.

Alkio- ja sikiötoksisuus ja ehkäisy

Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava tekemään raskaustesti 7 päivän sisällä ennen enfortumabivedotiinihoidon aloittamista sekä käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 12 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Enfortumabivedotiinilla hoidettavia miehiä kehoitetaan olemaan hankkimatta lapsia hoidon aikana ja vähintään 9 kuukauden ajan viimeisen Padcev-annoksen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enfortumabivedotiinilla ei ole tehty virallisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Samanaikaisella enfortumabivedotiinin ja CYP3A4-substraattien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden käytöllä ei ollut kliinisesti relevanttia riskiä aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset enfortumabivedotiiniin

CYP3A4:n estäjät, substraatit tai indusoijat

Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen (PBPK) mallinnuksen perusteella enfortumabivedotiinin ja ketokonatsolin (yhdistetty P-gp:n ja vahva CYP3A:n estäjä) samanaikaisen käytön ennustetaan suurentavan konjugoitumattoman MMAE:n C_{max}- ja AUC-arvoja vähäisesti ilman muutoksia vasta-aine-lääkekonjugaatin (ADC)-altistukseen. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti CYP3A4-estäjiä. Samanaikaisesti vahvoja CYP3A4-estäjiä (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) saavia potilaita on seurattava tarkemmin toksisuuden merkien varalta.

Konjugoitumattoman MMAE:n ei ennusteta muuttavan samanaikaisesti käytettävien CYP3A4-substraattivalmisteiden (esim. midatsolaami) AUC-arvoa.

Vahvat CYP3A4-indusoijat (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) voivat vähentää konjugoitumattoman MMAE:n altistusta kohtalaisesti (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Raskaustestin tekemistä suositellaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, 7 päivän sisällä ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Enfortumabivedotiinilla hoidettavia miehiä kehoitetaan olemaan hankkimatta lapsia hoidon aikana ja vähintään 9 kuukauden ajan viimeisen Padcev-annoksen jälkeen.

Raskaus

Eläinkokeiden löydösten perusteella Padcev voi aiheuttaa haittaa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Naarasrotilla tehty alkio- ja sikiökehitystutkimukset ovat osoittaneet, että enfortumabivedotiinin antaminen laskimoon aiheutti elinkelpoisten sikiöiden määrän vähenemistä, poikuekoon pienenemistä ja lisääntynyttä varhaista resorboitumista (ks. kohta 5.3). Padcev-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö enfortumabivedotiini ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on keskeytettävä Padcev-hoidon ajaksi ja vähintään 6 kuukaudeksi viimeisen Padcev-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Rotilla havaittiin kivistoksisuutta toistuvassa annostelussa, mikä voi muuttaa miesten hedelmällisyyttä. MMAE:lla on osoitettu olevan aneugeenisia ominaisuuksia (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi tällä lääkevalmisteella hoidettavia miehiä neuvotaan pakastuttamaan siemennestenyhteitä ja asettamaan ne säilytykseen ennen hoitoa. Padcev-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Padcev-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia enfortumabivedotiinihoidon yhteydessä olivat hiustenlähtö (48,8 %), väsymys (46,8 %), ruokahaluttomuus (44,9 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (38,7 %), ripuli (37,6 %), pahoinvointi (36 %), kutina (33,4 %), makuhäiriöt (29,9 %), anemia (26,5 %), painon lasku (23,4 %), makulopapulaarinen ihottuma (22,9 %), ihon kuivuminen (21,6 %), oksentelu (18,4 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (15,3 %), hyperglykemia (13,1 %), silmien kuivuminen (12,8 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (12,1 %) ja ihottuma (10,4 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat ripuli (2 %) ja hyperglykemia (2 %). 9 % potilaista lopetti enfortumabivedotiinihoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi; yleisimmät hoidon lopetukseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (4 %). Hoidon keskeytykseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 44 %:lla potilaista; yleisimmät hoidon keskeytykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (15 %), väsymys (7 %), makulopapulaarinen ihottuma (4 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (4 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (4 %), anemia (3 %), ripuli (3 %) ja hyperglykemia (3 %). 30 % potilaista edellytti annoksen pienennystä haittavaikutuksen vuoksi; yleisimmät annoksen pienennykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (10 %), väsymys (5 %), makulopapulaarinen ihottuma (4 %) ja ruokahaluttomuus (2 %).

Haittavaikutustaulukko

Enfortumabivedotiinin turvallisuutta monoterapiana arvioitiin 680 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastoittainen uroteelisyöpä ja jotka saivat 1,25 mg/kg 28 vuorokauden hoitajakson päivinä 1, 8 ja 15 kliinisissä tutkimuksissa (ks. taulukko 3). Potilaat saivat enfortumabivedotiinia ja hoitajakson mediaani oli 4,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–34,8 kuukautta).

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on esitetty tässä kohdassa yleisyysluokittain. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset

Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Anemia
Tuntematon ¹	Neutropenia, kuumeinen neutropenia, neutrofiiliarvon lasku
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Hyperglykemia, ruokahaluttomuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriöt
Yleinen	Perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorimotorinen neuropatia, parestesia, hypoestesia, kävelyhäiriö, lihasheikkous
Melko harvinainen	Demyelinoiva polyneuropatia, polyneuropatia, neurotoksisuus, motorinen toimintahäiriö, dysestesia, lihasatrofia, neuralgia, peroneushermon halvaus, tuntohäiriö, polttelu, ihon kirvely
Silmät	
Hyvin yleinen	Silmien kuivuminen
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Hiustenlähtö, kutina, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihon kuivuminen

Yleinen	Lääkkeen aiheuttama ihoreaktio, ihon kuoriutuminen, sidekalvotulehdus, rakkulaihottuma, rakkula, stomatiitti, palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä, ekseema, punoitus, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulaihottuma
Melko harvinainen	Yleistynyt eksfoliatiivinen ihotulehdus, erythema multiforme, eksfoliatiivinen ihottuma, pemfigoidi, makulovesikulaarinen ihottuma, ihottuma, allerginen ihottuma, kosketusihottuma, hiertymä, ihoärsytys, staasi-ihottuma, verirakkula
Tuntematon ¹	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekroosi, symmetrinen lääkkeeseen liittyvä ihopoimu- ja taive-eksanteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsytys
Yleinen	Infuusiokohdan ekstravasaatio
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, painon lasku

¹Maailmanlaajuisen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

Yhteensä 590 potilasta testattiin immunogeenisuuden varalta enfortumabivedotiinilla 1,25 mg/kg; 15 potilasta vahvistettiin lähtötilanteessa positiivisiksi lääkevasta-aineiden (ADA) osalta ja lähtötilanteessa negatiivisista potilaista (n = 575) yhteensä 16 (2,8 %) oli positiivisia lähtötilanteen jälkeen (13 ohimenevästi ja 3 pysyvästi). Koska sellaisia potilaita, joilla oli vasta-aineita Padcev-valmistetta vastaan, oli niukasti, immunogeenisuuden mahdollisesta vaikutuksesta tehoon, turvallisuuteen tai farmakokinetiikkaan ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Ihoreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ihoreaktioita ilmeni 55 %:lla (375) 680 potilaasta, jotka saivat enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. Vaikeita (asteen 3 tai 4) ihoreaktioita ilmeni 13 %:lla (85) potilaista ja useimmat näistä reaktioista olivat makulopapulaarista ihottumaa, punoittavaa ihottumaa, ihottumaa tai lääkkeen aiheuttamia ihoreaktioita. Mediaaniaika vaikeiden ihoreaktioiden alkamiseen oli 0,62 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–6,4 kuukautta). Vakavia ihoreaktioita esiintyi 3,8 %:lla (26) potilaista.

EV-201 -kliinisessä tutkimuksessa (n = 214) ihoreaktioita saaneista potilaista 75 % parani täysin ja 14 % parani osittain (ks. kohta 4.4).

Hyperglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hyperglykemiaa (veren glukoosi > 13,9 mmol/l) ilmeni 14 %:lla (98) 680 potilaasta, jotka saivat enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. Vakavia hyperglykemia-apahtumia esiintyi 2,2 %:lla potilaista, 7 %:lle potilaista kehittyi vaikea (asteen 3–4) hyperglykemia ja 0,3 %:lla potilaista ilmeni kuolemaan johtanut haittavaikutus, toisella hyperglykemia ja toisella diabeettinen ketoasidoosi. Asteen 3–4 hyperglykemian ilmaantuvuus lisääntyi tasaisesti potilailla, joilla oli korkeampi painoindeksi, ja potilailla, joilla oli korkeampi hemoglobiini A1C (HbA1c) -arvo lähtötilanteessa. Mediaaniaika hyperglykemian alkamiseen oli 0,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–20,3).

EV-201 -nimisessä kliinisessä tutkimuksessa (n = 214) viimeisen arvioinnin hetkellä potilaista 61 % oli parantunut täysin ja 19 % oli parantunut osittain (ks. kohta 4.4).

Perifeerinen neuropatia

Kliinisissä tutkimuksissa perifeeristä neuropatiaa ilmeni 52 %:lla (352) 680 potilaasta, jotka saivat enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. Neljällä prosentilla potilaista ilmeni vaikeaa (asteen 3–4) perifeeristä neuropatiaa, mukaan luettuna sensorisia ja motorisia vaikutuksia. Mediaaniaika asteen ≥ 2 alkamiseen oli 4,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–15,8).

EV-201 -nimisessä kliinisessä tutkimuksessa (n = 214) viimeisen arvioinnin hetkellä potilaista 19 % oli parantunut täysin ja 39 % oli parantunut osittain (ks. kohta 4.4).

Silmät

Kliinisissä tutkimuksissa 30 % potilaista koki silmien kuivuutta saadessaan hoitoa enfortumabivedotiiniannoksella 1,25 mg/kg. Potilaista 1,3 %:n hoito keskeytettiin ja 0,1 % potilaista lopetti hoidon pysyvästi silmien kuivuuden vuoksi. Vaikeaa (asteen 3) silmien kuivuutta esiintyi vain kolmella potilaalla (0,4 %). Mediaaniaika silmien kuivuuden alkamiseen oli 1,7 kuukautta (vaihteluväli: 0–19,1 kuukautta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Enfortumabivedotiinin yliannostukseen ei ole tunnettua vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta ja tukihoidon annettava tarpeen mukaan ottaen huomioon 3,6 vuorokauden (ADC) ja 2,6 vuorokauden (MMAE) puoliintumisaika.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FX13

Vaikutusmekanismi

Enfortumabivedotiini on vasta-aineen ja lääkkeen konjugaatti (ADC), joka kohdistuu nektiini-4:ään, uroteelisyöpäsolujen pinnalla olevaan adheesioproteiiniin. Se koostuu täysin ihmisperäisestä IgG1 kappa-vasta-aineesta, joka on konjugoitunut mikrotubulustoimintaan vaikuttavaan aineeseen, MMAE:hen, proteaasia pilkkovalla maleimidokaproyyli-valiini-sitrulliinilinkkerillä. Prekliinisten tietojen mukaan enfortumabivedotiinin syöpää torjuva vaikutus johtuu ADC:n sitoutumisesta nektiini-4:ää ilmentäviin soluihin, minkä jälkeen ADC:n ja nektiini-4:n muodostama kompleksi otetaan soluun sisään ja MMAE:ta vapautuu proteolyttisen pilkkoutumisen kautta. MMAE:n vapautuminen häiritsee solun sisäistä mikrotubulusverkostoa, mikä aiheuttaa solusyklin pysähtymisen ja apoptoottisen solukuoleman. Enfortumabivedotiinin kohdesoluista vapautuva MMAE voi diffusoitua läheisiin nektiini-4:ää heikosti ilmentäviin soluihin, mikä aiheuttaa sytotoksisen solukuoleman.

Sydämen elektrofysiologia

Edennyttä uroteelisyöpää sairastavien potilaiden EKG-tietojen tutkimuksen perusteella suositellulla 1,25 mg/kg annoksella enfortumabivedotiini ei pidentänyt keskimääräistä QTc-väliä kliinisesti merkittävästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastaattinen uroteelisyöpä

EV-301

Padcev-valmisteen tehoa arvioitiin tutkimuksessa EV-301, avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, johon otetuilla 608 potilaalla oli paikallisesti edennyt tai metastaattinen uroteelisyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet platinaa sisältävää kemoterapiaa ja ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1 (PD-1)- tai ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1 (PD-L1) -inhibiittoria. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS), ja toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja objektiivinen vaste (ORR) [PFS ja ORR arvioitiin tutkijan arvion perusteella RECIST v1.1 -menetelmää käyttäen]. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg jokaisen 28 päivän jakson päivinä 1, 8 ja 15 tai yhtä seuraavista kemoterapioista tutkijan päätöksen mukaan: dosetakseli 75 mg/m² (38 %), paklitakseli 175 mg/m² (36 %) tai vinfluniini 320 mg/m² (25 %) 21 päivän jakson päivänä 1.

Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli aktiivisia keskushermoston metastaaseja, jatkuvaa asteen ≥ 2 sensorista tai motorista neuropatiaa, tunnetusti ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio (HIV 1 tai 2), aktiivinen hepatiitti B tai C tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, kuten HbA1c ≥ 8 % tai HbA1c ≥ 7 % ja liittyviä diabetesoireita.

Mediaani-ikä oli 68 vuotta (vaihteluväli: 30–88 vuotta), 77 % oli miehiä ja useimmat potilaat olivat valkoihoisia (52 %) tai aasialaisia (33 %). Kaikilla potilailla Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakyky oli lähtötilanteessa 0 (40 %) tai 1 (60 %). 95 %:lla potilaista oli metastaattinen sairaus ja 5 %:lla oli paikallisesti edennyt sairaus. 80 %:lla potilaista oli sisäelinmetastaaseja, mukaan lukien 31 %:lla maksametastaaseja. 76 %:lla potilaista oli histologisesti uroteelikarsinooma / transitiosellulaarinen karsinooma (TCC), 14 %:lla oli sekamuotoinen uroteelikarsinooma ja noin 10 %:lla oli muita histologisia varianteja. Yhteensä 76 (13 %) potilasta oli aiemmin saanut ≥ 3 linjan systeemistä hoitoa. 52 % (314) potilaista oli saanut aiempaa PD-1-estäjää, 47 % (284) aiempaa PD-L1-estäjää ja lisäksi 1 % (9) potilaista oli saanut sekä PD-1- että PD-L1-estäjähoitoa. Vain 18 %:lla (111) potilaista oli saavutettu vaste aiempaan PD-1- tai PD-L1-estäjähoitoon. 63 % (383) potilaista oli saanut aiempaa sisplatiinipohjaista hoitoa, 26 % (159) karboplatiinipohjaista hoitoa ja lisäksi 11 % (65) oli saanut sekä sisplatiini- että karboplatiinipohjaista hoitoa.

Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto EV-301 -tutkimuksen tehotuloksista, kun seuranta-ajan mediaani oli 11,1 kuukautta (95 % CI: 10,6–11,6).

Taulukko 4. EV-301 -tutkimuksen tehotulokset

Päätetapahtuma	Padcev n=301	Kemoterapia n=307
Kokonaiselinaika (OS)		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Riskisuhde (95 %:n CI)	0,702 (0,556, 0,886)	
1-puolinen p-arvo	0,00142*	
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS)[†]		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Riskisuhde (95 %:n CI)	0,615 (0,505; 0,748)	

1-puolinen p-arvo	< 0,00001 [‡]	
Objektiivinen vasteprosentti (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95 %:n CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-puolinen p-arvo	< 0,001 [§]	
Täydellinen vaste (%)	4,9	2,7
Osittainen vaste (%)	35,8	15,2
Vasteen kesto niillä, joilla esiintyi vaste		
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

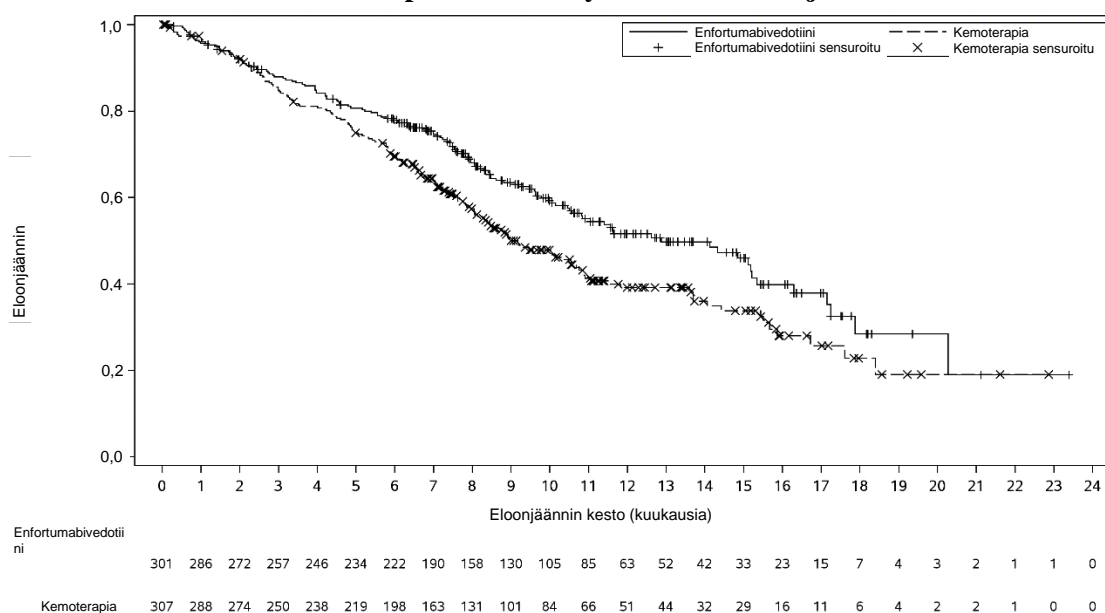
*etukäteen määritetty tehon raja = 0,00679, 1-puolinen (mukautettuna havaituilla 301 kuolemalla)

[†]tutkijan arvioima RECIST v1.1 -kriteerien mukaan

[‡]etukäteen määritetty tehon raja = 0,02189, 1-puolinen (mukautettuna havaituilla 432 PFS1-tapahtumalla)

[§]etukäteen määritetty tehon raja = 0,025, 1-puolinen (mukautettuna 100 %:n informaatiofraktiolla)

Kuva 1. Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselinajasta



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset enfortumabivedotiinin käytöstä uroteelisyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Keskimääräinen arvio ADC:n vakaan tilan jakautumistilavuudesta oli 12,8 l, kun annettu enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. MMAE:n sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* vaihteli välillä 68 – 82 %. MMAE ei todennäköisesti syrjäytä voimakkaasti proteiiniin sitoutuvia lääkevalmisteita tai joudu niiden syrjäyttämäksi. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että MMAE on P-glykoproteiinin substraatti.

Biotransformaatio

Enfortumabivedotiinista vapautunut pieni MMAE-fraktio metaboloituu. *In vitro* -tiedot osoittavat, että MMAE:n metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4:n oksidaation kautta.

Eliminaatio

ADC:n ja konjugoitumattoman MMAE:n keskimääräinen puhdistuma potilailla oli 0,11 l/h ja 2,11 l/h. ADC:n eliminaatiossa todettiin multieksponentiaalinen lasku puoliintumisajan ollessa 3,6 vuorokautta. MMAE:n eliminoitumista vaikutti rajoittavan sen vapautumisnopeus enfortumabivedotiinista. MMAE:n eliminaatiossa todettiin multieksponentiaalinen lasku puoliintumisajan ollessa 2,6 vuorokautta.

Erittyminen

MMAE erittyy pääasiassa ulosteeseen ja vähäisemmässä määrin virtsaan. Toisen MMAE:ta sisältävän ADC:n kerta-annoksen jälkeen noin 24 % annetusta MMAE:n kokonaismäärästä erittyi ulosteeseen ja virtsaan muuttumattomana MMAE:na 1 viikon kuluessa. Suurin osa todetusta MMAE:sta erittyi ulosteeseen (72 %). MMAE:n erittymisprofiilin odotetaan olevan samankaltainen enfortumabivedotiinin antamisen jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että iällä (vaihteluväli: 24 – 90 vuotta; 60 % (450/748) > 65 vuotta, 19 % (143/748) > 75 vuotta) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta enfortumabivedotiinin farmakokinetiikkaan.

Rotu ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla (69 % [519/748] valkoihoisia, 21 % [158/748] aasialaisia, 1 % [10/748] mustaihoisia ja 8 % [61/748] muita tai tuntemattomia) ja sukupuolella (73 % [544/748] miehiä) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta enfortumabivedotiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

ADC:n ja konjugoitumattoman MMAE:n farmakokinetiikkaa arvioitiin, kun lievää (CrCL > 60 – 90 ml/min; n = 272), keskivaikeaa (CrCL 30 – 60 ml/min; n = 315) ja vaikeaa (CrCL 15 – 30 ml/min; n = 25) munuaisten vajaatoimintaa sairastaneille potilaille oli annettu 1,25 mg/kg enfortumabivedotiinia. ADC:n tai konjugoitumattoman MMAE:n AUC-altistuksessa ei havaittu merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Enfortumabivedotiinia ei ole arvioitu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (CrCL < 15 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Kun käytettiin tietoja kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistuneilla potilailla oli metastaattinen uroteelisyöpä, populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ADC:lle altistumisessa ei ollut merkittäviä eroja ja konjugoitumattoman MMAE:n AUC-arvossa havaittiin 37 %:n nousu potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini 1–1,5 × ULN ja ASAT mikä tahansa tai kokonaisbilirubiini ≤ ULN ja ASAT > ULN, n = 65) verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Enfortumabivedotiinia on tutkittu vain pienellä määrällä potilaita, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (n = 3), eikä sitä ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini > 1,5 x ULN ja ASAT mikä

tahansa) tai maksansiirron vaikutusta ADC:n tai konjugoitumattoman MMAE:n farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen ennusteet

Enfortumabivedotiinin ja ketokonatsolin (yhdistetty P-gp:n estäjä ja vahva CYP3A:n estäjä) samanaikaisen käytön ennustetaan suurentavan konjugoitumattoman MMAE:n C_{max}- ja AUC-altistusta vähäisesti ilman muutoksia ADC-altistukseen.

Enfortumabivedotiinin ja rifampisiinin (yhdistetty P-gp:n indusoija ja vahva CYP3A:n indusoija) samanaikaisen käytön ennustetaan pienentävän konjugoitumattoman MMAE:n C_{max}- ja AUC-altistusta kohtalaisesti ilman muutoksia ADC:n altistukseen. Olla todellista pienempi. Fysiologiaan perustuva farmakokineettinen malli voi aliarvioida rifampisiinin täyttä vaikutusta MMAE:n C_{max}-arvoon.

Samanaikaisen enfortumabivedotiinin käytön ei ennusteta vaikuttavan midatsolaamialtistukseen (herkkä CYP3A:n substraatti). *In vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittavat, että MMAE estää CYP3A4/5:ä, mutta ei muita CYP450-isoformeja. MMAE ei indusoinut merkittäviä CYP450-entsyymejä ihmisen maksasoluissa.

In vitro -tutkimukset

In vitro -tutkimukset osoittavat, että MMAE on ulosvirtaustransportterin P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti, ei estäjä. *In vitro* -tutkimuksissa on todettu, että MMAE ei ollut rintasyövän resistenssi proteiinin (BCRP), monilääkeresistenssiin liittyvän proteiinin 2 (MRP2), orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidi 1B1:n tai 1B3:n (OATP1B1 tai OATP1B3), orgaanisten kationien transportterin 2 (OCT2) tai orgaanisen anionitransportterin 1 tai 3 (OAT1 tai OAT3) substraatti. MMAE ei ollut sappisuolien poistopumpun (BSEP), P-gp:n, BCRP:n, MRP2:n, OCT1:n, OCT2:n, OAT1:n, OAT3:n, OATP1B1:n tai OATP1B3:n estäjä kliinisesti relevantteina pitoisuuksina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuustutkimukset osoittivat, että MMAE:lla ei ollut havaittavaa genotoksisuuspotentiaalia bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi) tai L5178Y TK[±]-hiiren lymfoomamutaatiomäärityksessä. MMAE aiheutti kromosomipoikkeavuuksia rotille mikrotumatestissä, mikä on yhdenmukaista mikrotubuluksiin vaikuttavien aineiden farmakologisen toiminnan kanssa.

Ihotelesioita havaittiin toistuvan annoksen tutkimuksissa rotilla (4- ja 13-viikkoiset) ja apinoilla (4-viikkoiset). Ihomuutokset hävisivät täysin 6 viikon toipumisjakson loppuun mennessä.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitua hyperglykemiaa ei ilmennyt rotilla ja apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa, eikä kummankaan lajin haimoissa ollut histopatologisia löydöksiä.

Sikiötoksisuutta (pienempi poikueen koko tai täydellinen poikueen menetys) havaittiin ja poikueen pieneminen ilmeni varhaisten resorptioiden lisääntymisenä. Sikiön keskimääräinen ruumiinpaino annostasolla 2 mg/kg henkiin jääneillä sikiöillä oli pienempi kontrolliryhmään verrattuna.

Enfortumabivedotiiniin liittyvät sikiön luuston poikkeamat katsottiin kehitysviivästymisiksi. 2 mg/kg annos (suurin piirtein sama altistus kuin ihmisille suositellulla annoksella) aiheutti emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia, alkio- ja sikiökuolemia ja rakenteellisia epämuodostumia, kuten vatsahalkioita, takaraajojen kiertymishäiriöitä, etukäpälän puuttumista, sisäelinten virheasentoja ja kaularangan nikamien fuusioitumista. Lisäksi havaittiin luuston poikkeavuuksia (rintalastan osien epäsymmetrisyys, fuusioituminen, puutteellinen luutumisen ja epämuodostumat, kaularangan nikamien epämuodostumat ja rintakehän keskustan toispuoleinen luutumisen) ja sikiöiden painon pienemistä.

Kivestoksisuutta havaittiin vain rotilla ja se korjaantui osittain 24 viikon toipumisjakson loppuun mennessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos injektio pullossa

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saattamisen jälkeen injektio pullojen liuos on lisättävä välittömästi infuusiopussiin. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettujen injektio pullojen säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti ole yli 24 tuntia jääkaapissa lämpötilassa 2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos infuusiopussissa

Mikrobiologiselta kannalta infuusiopussiin laimennettu liuos on annettava potilaalle välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, laimennetun liuoksen säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti ole yli 16 tuntia jääkaapissa lämpötilassa 2 °C – 8 °C infuusio aika mukaan luettuna. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektio pullo t

Säilytää jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Padcev 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, injektio pullossa

10 ml:n tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on harmaa bromobutyylimisuljin, 20 mm:n alumiinitiviste ja vihreä rengas ja vihreä korkki. Yksi pahvikotelo sisältää yhden injektio pullon.

Padcev 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, injektio pullossa

10 ml:n tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa on harmaa bromobutyylimisuljin, 20 mm:n alumiinitiviste ja hopeanväri nen rengas ja keltainen korkki. Yksi pahvikotelo sisältää yhden injektio pullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu- ja anto-ohjeet

Käyttökuntoon saattaminen kerta-annosinjektiopullossa

1. Noudata syöpälääkevalmisteita koskevia asianmukaisia käsittely- ja hävitystoimenpiteitä.
2. Käytä käyttökuntoon saattamiseen ja annostusliuosten valmistelemiseen asianmukaista aseptista tekniikkaa.
3. Laske suositeltu annos potilaan painon perusteella, jotta voit määrittää tarvittavien injektiopullojen määrän ja vahvuuden (20 mg tai 30 mg).
4. Saata jokainen injektiopullo käyttökuntoon seuraavasti ja mikäli mahdollista ohjaa steriili injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon seinämiä pitkin, ei suoraan kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen:
 - a. 20 mg:n injektiopullo: Lisää 2,3 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, mikä tuottaa enfortumabivedotiinin vahvuudeksi 10 mg/ml.
 - b. 30 mg:n injektiopullo: Lisää 3,3 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, mikä tuottaa enfortumabivedotiinin vahvuudeksi 10 mg/ml.
5. Pyöritä jokaista injektiopulloa hitaasti, kunnes sisältö on liuennut kokonaan. Anna käyttökuntoon saatetun injektiopullon (saatettujen injektiopullojen) seistä vähintään 1 minuutin ajan, kunnes kuplat ovat hävinneet. Injektiopulloa ei saa ravistaa.
6. Liuos on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Hävitä kaikki injektiopullot, joissa on näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia.

Laimennus infuusiopussissa

7. Ota laskettu annosmäärä käyttökuntoon saatettua liuosta injektiopullo(i)sta ja siirrä se infuusiopussiin.
8. Laimenna enfortumabivedotiinia dekstroosilla 50 mg/ml (5 %), natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) tai Ringerin laktaattiliuoksella. Infuusiopussiin on mahdollista tarpeeksi liuotinta, jotta lopullinen pitoisuus on 0,3 – 4 mg/ml enfortumabivedotiinia.

Laimennettu enfortumabivedotiiniliuos on yhteensopiva polyvinylikloridista (PVC), etyyliivinyliasetaatista tai polypropeenin (PP) kaltaisesta polyolefiinista valmistettujen infuusiopussien kanssa, polyeteenistä (PE) tai glykolimuokatusta polyeteenitereftalaatista valmistettujen infuusiopullojen kanssa, sellaisten PVC:stä valmistettujen infuusiioletkustojen kanssa, joissa on käytetty pehmentimenä (bis(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP) tai tris(2-etyyliheksyyli) trimellitaattia (TOTM)) ja polyeteeniä, sekä polyeetterisulfonista, polyvinylideenidifluoridista tai sekoitetuista selluloosaestereistä valmistettujen suodatinkalvojen (huokoskoko: 0,2–1,2 µm) kanssa.

9. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti. Pussia ei saa ravistaa.
10. Infuusiopussi on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Infuusiopussia ei saa käyttää, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
11. Kerta-annosinjektiopulloihin jäänyt käyttämätön osuus on hävitettävä.

Antaminen

12. Anna infuusio 30 minuutin kuluessa laskimoletkulla. Valmistetta ei saa antaa pikaboluksena tai boluksena laskimoon.

Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu akryliiniitriilibutadieenistyreenistä (ABS), akryylistä, aktiivihielestä, etyleenipropyleenidieenimonomeeristä, metakrylaatti-ABS:stä, polykarbonaatista, polyisopreenistä, polyoksimetyleenistä, PP:stä, silikonista, ruostumattomasta teräksestä ja lämpömuovautuvasta elastomeeristä koostuvien suljetun järjestelmän siirtolaitteiden ja käyttökuuntoon saatetun liuoksen välillä.

13. Ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa samalla infuusioletkulla.
14. Antamisen aikana on suositeltavaa käyttää letkusuodattimia tai ruiskusuodattimia (huokoskoko: 0,2–1,2 µm, suositellut materiaalit: polyeetterisulfoni, polyvinyylidienidifluoridi, sekoitetut selluloosaesterit).

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

– **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

– **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

– **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Padcev-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan olisi sovittava kansallisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelumenetelmät ja kaikki muut ohjelmaan liittyvät yksityiskohdat.

Myyntiluvan haltijan tulisi varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Padcev-valmistetta markkinoidaan, seuraavat materiaalit annetaan kaikille terveydenhuoltohenkilöille, joiden odotetaan määräävän Padcev-valmistetta:

Potilaan tietopaketti:

- Pakkausseloste
- Potilaskortti
 - Potilaskortti:
 - Tietoa potilaille, että Padcev-lääkehoito voi aiheuttaa ihoreaktioita, mukaan lukien vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) tai muita vakavia ihottumia.
 - Kuvaus ihoreaktioiden oireista ja kehotus hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, sillä oireet voivat olla merkkejä vakavasta ihoreaktiosta.
 - Kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, myös ensiapuhenkilöstölle, suunnattu varoitusviesti, jossa kerrotaan potilaan käyttävän Padcev-valmistetta.
 - Padcev-lääkityksen määränneen hoitavan lääkärin yhteystiedot.
 - Korttia on pidettävä mukana koko ajan ja esitettävä aina terveydenhuollon ammattilaisille.

Myyntiluvan haltijan olisi myös huolehdittava siitä, että jokaisessa lääkepakkauksessa on potilaskortti, jossa on liitteen III mukaiset tekstit.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PADCEV 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
enfortumabivedotiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg enfortumabivedotiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg enfortumabivedotiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, trehaloosidihydraattia ja polysorbaatti 20:ä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Ei saa ravistaa.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1615/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PADCEV 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
enfortumabivedotiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PADCEV 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
enfortumabivedotiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 30 mg enfortumabivedotiinia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg enfortumabivedotiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, trehaloosidihydraattia ja polysorbaatti 20:ä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Ei saa ravistaa.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1615/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

PADCEV 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
enfortumabivedotiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/ml

6. MUUTA

POTILASKORTIN TIEDOT

POTILASKORTTI

PADCEV

(enfortumabivedotiini)

- Pidä tätä korttia **aina** mukanasasi, erityisesti kun matkustat tai jos menet toisen lääkärin vastaanotolle.
- Muista aina näyttää tämä kortti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, kun sinulle määrätään mikä tahansa lääkehoito tai sinulla on sairaalakäynti tai muu lääkärin vastaanotto.
- Ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, erityisesti tässä kortissa lueteltuja haittavaikutuksia.

TÄRKEÄÄ TURVALLISUUSTIETOA POTILAILLE

Padcev voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien vakavia ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja muut vakavat ihottumat, kuten symmetrinen lääkkeeseen liittyvä ihopoimu- ja taiveihottuma).

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle **viipymättä**, jos saat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- ihottuma tai kutina, joka pahenee jatkuvasti tai uusiutuu hoidon jälkeen,
- ihorakkulat tai ihon kuoriutuminen,
- kivuliaat ihovauriot tai haavaumat suussa tai nenässä, nielussa tai sukupuolielinten alueella,
- kuume tai flunssan kaltaiset oireet,
- imusolmukkeiden turvotus.

Oireet voivat olla merkkejä vakavasta ihoreaktiosta, joka voi ilmaantua tämän lääkevalmisteen käytön aikana, erityisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos näin tapahtuu, lääkäri tarkkailee vointiasi ja voi määrätä sinulle lääkettä iho-oireidesi hoitoon. Lääkäri voi keskeyttää tai lopettaa lääkehoidon, jos ihoreaktiosi pahenee. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

TÄRKEÄÄ TIETOA TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE

- Tätä potilasta hoidetaan Padcev-lääkevalmisteella (enfortumabivedotiini), joka voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (pääasiassa ensimmäisen hoitojaksos aikana).
- Oireita ovat ihottuma tai kutina, joka pahenee tai uusiutuu hoidon jälkeen, ihorakkuloiden muodostuminen tai ihon kuoriutuminen, kivuliaat ihovauriot tai haavaumat suussa tai nenässä, nielussa tai sukupuolielinten alueella, kuume tai flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden turvotus.
- Kuume tai flunssan kaltaiset oireet voivat olla ensimmäinen merkki ihoreaktiosta. Potilaita on seurattava ihoreaktioiden varalta ensimmäisestä hoitojaksosta alkaen ja koko hoidon ajan. Paikallisia kortikosteroideja/antihistamiineja voidaan harkita lievien tai keskivaikeiden ihoreaktioiden hoitoon.
- Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä epäillään tai jos rakkulaisia ihovaurioita ilmenee, hoito on keskeytettävä **välittömästi** ja potilas ohjattava erikoissairaanhoitoon. Histologinen varmistus on ratkaisevan tärkeää varhaisessa tunnistamisessa, sillä diagnoosi ja toimenpiteet voivat parantaa ennustetta.
- Jos ilmenee Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, asteen 4 tai toistuvia asteen 3 ihoreaktioita, hoito on lopetettava pysyvästi.

- Keskeytä hoito kuumeisen asteen 2, huononevan asteen 2 tai asteen 3 ihoreaktioiden ilmaantuessa, kunnes aste on ≤ 1 , jolloin hoitoa voi jatkaa samalla annostasolla tai harkita annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla. Harkitse potilaan ohjaamista erikoissairaanhoidon.

Pyydä lisätietoja potilaan hematologilta tai syöpälääkäriltä ja tutustu enfortumabivedotiinin valmisteyhteenvedoon, joka on saatavilla osoitteessa <https://www.ema.europa.eu/>.

Nimeni: _____

Puhelinnumeroni: _____

Yhteyshenkilö hätätilanteessa: _____

Yhteyshenkilön puhelinnumero hätätilanteessa: _____

Hematologi/Onkologi/Onkologian sairaanhoitaja: _____

Puhelinnumero: _____

Puhelinnumero aukioloaikojen jälkeen: _____

Sairaala, jossa minua hoidetaan: _____

Sairaalan yhteyshenkilö: _____

PADCEV-hoidon aloituspäivä: _____

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Padcev 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Padcev 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
enfortumabivedotiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Padcev on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Padcev-valmistetta
3. Miten Padcev-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Padcev-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Padcev on ja mihin sitä käytetään

Padcev sisältää vaikuttavana aineena enfortumabivedotiinia, joka koostuu monoklonaalisesta vasta-aineesta ja siihen linkitetystä aineesta, jonka on tarkoitus tappaa syöpäsoluja. Monoklonaalinen vasta-aine tunnistaa tietyt syöpäsolut ja kuljettaa aineen syöpäsoluihin.

Tätä lääkettä käytetään aikuisille virtsarakkosyövän (uroteelikarsinooman) hoitoon. Padcev-valmistetta käytetään, kun syöpä on levinnyt tai sitä ei voi poistaa leikkauksella.

Padcev-valmistetta annetaan ihmisille, jotka ovat saaneet immunoterapialääkettä ja myös platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Padcev-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Padcev-valmistetta

- jos olet allerginen enfortumabivedotiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille heti, jos:

- sinulla ilmenee jokin seuraavista ihoreaktion oireista:
 - ihottuma tai kutina, joka pahenee jatkuvasti tai uusiutuu hoidon jälkeen,
 - rakkuloita iholla tai ihon kuoriutumista,
 - kivuliaita haavaumia suussa tai nenässä, nielussa tai genitaalialueella,
 - kuumetta tai flunssan kaltaisia oireita,

- tai imusolmukkeiden turvotusta.

Nämä voivat olla sellaisen vaikean ihoreaktion merkkejä, joka voi ilmaantua tämän lääkkeen saamisen aikana, erityisesti muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Jos tällainen reaktio ilmenee, lääkäri seuraa vointiasi ja saattaa antaa sinulle lääkettä ihon hoitamiseen. Hän voi keskeyttää hoidon, kunnes oireet vähenevät. Jos ihoreaktiosi pahenee, lääkäri saattaa lopettaa hoidon. Löydät nämä tiedot myös pakkauksen mukana olevasta potilaskortista. On tärkeää, että pidät potilaskortin mukana ja näytät sen kaikille sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

- sinulla on korkean verensokerin oireita, kuten tihentynyttä virtsaamistarvetta, lisääntynyttä janon tunnetta, näön sumenemista, sekavuutta, uneliaisuutta, ruokahaluttomuutta, hedelmäntuoksusta hengitystä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua. Verensokeriarvosi voi nousta korkeaksi hoidon aikana.
- sinulla on hermo-ongelmien (neuropatian) oireita, kuten tunnottomuutta, pistelyä tai pistelyn tunnetta käsissä tai jaloissa tai lihasheikkoutta. Jos niitä ilmenee, lääkäri voi keskeyttää hoidon, kunnes oireet häviävät, tai pienentää annostasi. Jos oireesi pahenevat, lääkäri saattaa lopettaa hoidon.
- sinulla on hoidon aikana silmävaivoja, kuten silmien kuivumista. Sinulle voi kehittyä silmien kuivumisongelmia Padcev-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Padcev

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos otat lääkkeitä sieni-infektioon (esim. ketokonatsolia), koska ne voivat suurentaa Padcev-valmisteen määrää veressäsi. Jos otat tavallisesti näitä lääkkeitä, lääkäri voi vaihtaa lääkkeen toiseen hoidon ajaksi.

Raskaus ja imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana. Padcev voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle vauvalle.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, kun aloitat tämän lääkkeen saamisen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Padcev-hoidon aikana ja vähintään 12 kuukauden ajan viimeisen Padcev-annoksen jälkeen.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste rintamaitoon ja voiko se vahingoittaa vauvaasi. Hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauteen Padcev-hoidon päättymisen jälkeen ei saa imettää.

On suositeltavaa, että tätä lääkettä käyttävät miehet pakastuttavat siemennestenäytteitä säilytykseen ennen hoidon aloittamista. On suositeltavaa, että mies ei siitä lapsia tämän lääkkeen käyttämisen aikana ja 9 kuukauteen lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi huonoksi hoidon aikana.

3. Miten Padcev-valmistetta käytetään

Saat Padcev-valmistetta sairaalassa tai klinikalla sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta näiden hoitojen antamisesta.

Saamasi Padcev-valmisteen määrä

Tämän lääkkeen suositeltu annos on 1,25 mg/kg jokaisen 28 päivän hoitojakson päivinä 1, 8 ja 15. Lääkäri päättää, kuinka monta hoitojaksoa tarvitset.

Miten Padcev annetaan

Saat Padcev-valmistetta laskimoinfuusiona 30 minuutin kuluessa. Padcev lisätään ennen antoa infuusiopussiin, jossa on joko glukosia, natriumkloridia tai Ringerin laktaattiliuosta.

Jos Padcev-annos jää väliin

On erittäin tärkeää käydä kaikilla Padcev-hoitokäynneillä. Jos hoitokäyntisi jää väliin, kysy lääkäriltä, milloin saat seuraavan annoksen.

Jos lakkaat saamasta Padcev-valmistetta

Älä lopeta Padcev-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voi lopettaa lääkkeen vaikutuksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin mahdolliset haittavaikutukset voivat olla vakavia:

- **Ihoreaktiot (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja muut vaikeat ihottumat, kuten symmetrinen lääkkeeseen liittyvä ihopoimu- ja taiveihottuma).** Kerro lääkärille viipymättä, jos sinulla ilmenee näitä vaikean ihoreaktion merkkejä: ihottuma tai kutina, joka pahenee jatkuvasti tai uusiutuu hoidon jälkeen, ihorakkulat tai ihon kuoriutuminen, kivuliaat hankaumat tai haavaumat suussa tai nenässä, nielussa tai genitaalialueella, kuume tai flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden turvotus (esiintymistiheys tuntematon).
- **Korkea verensokeri (hyperglykemia).** Kerro lääkärille viipymättä, jos sinulla ilmenee korkean verensokerin oireita, kuten tihentynyttä virtsaamistarvetta, lisääntynyttä janon tunnetta, näön sumenemista, sekavuutta, uneliaisuutta, ruokahaluttomuutta, hedelmäntuoksuista hengitystä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- **Hermo-ongelmat (perifeerinen neuropatia, kuten motorinen neuropatia, sensomotorinen neuropatia, tuntohäiriö, alentunut kosketustunto ja lihasteikkous).** Kerro viipymättä lääkärille, jos sinulla esiintyy tunnottomuutta, pistelyä tai pistelyä käsissä tai jaloissa tai lihasteikkoutta (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).
- **Padcev-valmisteen vuoto laskimosta kudoksiin infuusiokohdan ympärillä (ekstravasaatio).** Kerro lääkärille tai hakeudu viipymättä terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos havaitset infuusiokohdassa punoitusta, turvotusta, kutinaa tai epämukavuuden tunnetta. Jos Padcev-valmistetta vuotaa injektio kohdasta tai laskimosta ympäröivään ihoon ja kudoksiin, se voi aiheuttaa infuusiokohdan reaktion. Näitä reaktioita voi ilmetä heti infuusion saamisen jälkeen, mutta joskus ne ilmenevät päiviä infuusion jälkeen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- vähäinen punasolumäärä (anemia)
- pahoinvointi, ripuli ja oksentelu
- väsymys
- ruokahaluttomuus
- makuuistin muutokset
- silmien kuivuminen
- hiustenlähtö
- painon lasku
- kuiva tai kutiava iho
- ihottuma
- litteät tai punaiset kohoumat iholla
- maksaentsyymiarvojen kohoaminen (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] tai alaniiniaminotransferaasi [ALAT])

Yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 100:sta):

- poikkeava kävely (kävelyhäiriö)
- silmien punoitus
- nokkosihottuma
- ihon punoitus
- tulehtuneet, kutiavat, halkeilevat ja karheat iholaikut
- kämmenien tai jalkapohjien punoitus ja pistely
- ihon kuoriutumisen
- suun haavauma
- ihottuma, johon liittyy seuraavia oireita: kutina, punoitus, punaiset kohoumat tai punaiset laikut iholla, nesteellä täyttyneet rakkulat, suuret rakkulat, ihovauriot

Melko harvinaiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 1 000:sta):

- ihoärsytys
- polttelun tunne iholla
- hermojen toiminnan ongelmat, jotka aiheuttavat outoja tuntemuksia tai liikeongelmia
- lihaskoon pieneneminen
- verirakkula
- allerginen reaktio iholla
- ihottuma, johon liittyy seuraavia oireita: rengasmaiset iholaikut, ihon kuoriutuminen, matala nesteellä täyttynyt rakkula
- ihon kuoriutuminen eri puolilla kehoa
- tulehdus ihotaipeissa, nivukset mukaan luettuna
- rakkulat tai rakkulamaiset vauriot iholla
- tulehdus tai kutina säärissä ja jaloissa

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Padcev-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Padcev sisältää

- Vaikuttava aine on enfortumabivedotiini.
- Yksi injektiopullo, jossa on 20 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, sisältää 20 mg enfortumabivedotiinia
- Yksi injektiopullo, jossa on 30 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, sisältää 30 mg enfortumabivedotiinia
- Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yhdessä millilitrassa liuosta on 10 mg enfortumabivedotiinia

Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehaloosidihydraatti ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Padcev kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on valkoinen tai kellertävä kylmäkuivattu kuiva-aine.

Padcev toimitetaan laatikossa, jossa on 1 lasinen injektiopullo.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Alankomaat

Valmistaja

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB

Tel.: +370 37 408 681

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Valmistelu- ja anto-ohjeet

Käyttökuntoon saattaminen kerta-annosinjektiopullossa

1. Noudata syöpälääkevalmisteita koskevia asianmukaisia käsittely- ja hävitystoimenpiteitä.
2. Käytä käyttökuntoon saattamiseen ja annostusliuosten valmistelemiseen asianmukaista aseptista tekniikkaa.
3. Laske suositeltu annos potilaan painon perusteella, jotta voit määrittää tarvittavien injektiopullojen määrän ja vahvuuden (20 mg tai 30 mg).
4. Saata jokainen injektiopullo käyttökuntoon seuraavasti ja mikäli mahdollista ohjaa steriili injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon seinämiä pitkin, ei suoraan kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen:
 - a. 20 mg:n injektiopullo: Lisää 2,3 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, mikä tuottaa enfortumabivedotiinin vahvuudeksi 10 mg/ml.
 - b. 30 mg:n injektiopullo: Lisää 3,3 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, mikä tuottaa enfortumabivedotiinin vahvuudeksi 10 mg/ml.
5. Pyöritä jokaista injektiopulloa hitaasti, kunnes sisältö on liuennut kokonaan. Anna käyttökuntoon saatetun injektiopullon (saatettujen injektiopullojen) seistä vähintään 1 minuutin ajan, kunnes kuplat ovat hävinneet. Injektiopulloa ei saa ravistaa.
6. Liuos on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Hävitä kaikki injektiopullot, joissa on näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia.

Laimennus infuusiopussissa

7. Ota laskettu annosmäärä käyttökuntoon saatettua liuosta injektiopullo(i)sta ja siirrä infuusiopussiin.
8. Laimenna enfortumabivedotiinia dekstroosilla 50 mg/ml (5 %), natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) tai Ringerin laktaattiliuoksella. Infuusiopussiin on mahdollista tarpeeksi liuotinta, jotta lopullinen pitoisuus on 0,3 – 4 mg/ml enfortumabivedotiinia.

Laimennettu enfortumabivedotiiniliuos on yhteensopiva polyvinyylidikloridista (PVC), etyylivinyylisetaatista tai polypropeenin (PP) kaltaisesta polyolefiinista valmistettujen infuusiopussien kanssa, polyeteenistä (PE) tai glykolimuokatusta polyeteenitereftalaatista valmistettujen infuusiopullojen kanssa, sellaisten PVC:stä valmistettujen infuusioletkustojen kanssa, joissa on käytetty pehmentimenä (bis(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP) tai tris(2-etyyliheksyyli) trimellitaattia (TOTM)) ja polyeteeniä, sekä polyeetterisulfonista, polyvinylideenidifluoridista tai sekoitetuista selluloosaestereistä valmistettujen suodatinkalvojen (huokoskoko: 0,2–1,2 µm) kanssa.

9. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti. Pussia ei saa ravistaa.
10. Infuusiopussi on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Infuusiopussia ei saa käyttää, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
11. Kerta-annosinjektiopulloihin jäänyt käyttämätön osuus on hävitettävä.

Antaminen

12. Anna infuusio 30 minuutin kuluessa laskimoletkulla. Valmistetta Ei saa antaa pikaboluksena tai boluksena laskimoon.

Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu akryliiniitriilibutadienistyreenistä (ABS), akryylistä, aktiivihielestä, etyleenipropyleenidieenimonomeeristä, metakrylaatti-ABS:stä, polykarbonaatista, polyisopreenistä, polyoksimetyleenistä, PP:stä, silikonista, ruostumattomasta teräksestä ja lämpömuovautuvasta elastomeeristä koostuvien suljetun järjestelmän siirtolaitteiden ja käyttökuntoon saatetun liuoksen välillä.

13. Ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa samalla infusioletkulla.
14. Antamisen aikana on suositeltavaa käyttää letkusuodattimia tai ruiskusuodattimia (huokoskoko: 0,2–1,2 µm, suositellut materiaalit: polyeetterisulfoni, polyvinylideenidifluoridi, sekoitetut selluloosaesterit).

Hävittäminen

Padcev on kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.