

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Padcev 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Padcev 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 20 mg enfortúmab vedótín.

Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 30 mg enfortúmab vedótín.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 10 mg af enfortúmab vedótíni.

Enfortúmab vedótín samanstendur af IgG1 kappa mannamótefni, sem tengt er við örpíplutruflandi efnið MMAE (mónómetyláuristatín E) með maleímídókapróýl valín-cítrúllín tengi sem klofnar fyrir tilstilli próteasa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Padcev sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, eða með meinvörpum sem hafa áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínu og PD-1 (programmed death receptor-1) eða PD-L1 (programmed death-ligand 1) hemli (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinslyfjameðferð á hefja og hafa eftirlit með meðferð með Padcev. Tryggja skal gott aðgengi að bláæð áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af enfortúmab vedótíni er 1,25 mg/kg (upp að hámarki 125 mg fyrir sjúklinga ≥ 100 kg) sem gefinn er með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á degi 1, 8 og 15 í 28 daga meðferðarlotu þar til sjúkdómur ágerist eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

Tafla 1. Ráðlögð skammtaminnkun vegna aukaverkana

| | Skammtaþrep |
|-----------------------|---------------------------|
| Upphafsskammtur | 1,25 mg/kg allt að 125 mg |
| Fyrsta skammtaminnkun | 1,0 mg/kg allt að 100 mg |
| Önnur skammtaminnkun | 0,75 mg/kg allt að 75 mg |
| Þriðja skammtaminnkun | 0,5 mg/kg allt að 50 mg |

Skammtabreytingar**Tafla 2. Skammtahlé, minnkun skammta og stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, eða með meinvörpum**

| Aukaverkun | Alvarleiki* | Skammtabreyting* |
|-------------------------|--|--|
| Húðviðbrögð | Grunur um Stevens-Johnson heilkenni (SJS) eða húðþekjudrepslos (TEN) eða húðskemmd með blöðrum (bullous lesions) | <ul style="list-style-type: none"> Gera tafarlaust hlé á meðferð og vísa til sérfræðings |
| | Staðfest SJS eða TEN; stig 4 eða endurkoma stigs 3 | Stöðva meðferð fyrir fullt og allt. |
| | Stig 2 með versnun Stig 2 með hita Stig 3 | <ul style="list-style-type: none"> Gera hlé á meðferð þar til stigi ≤ 1 er náð Íhuga tilvísun til sérfræðings Hefja meðferð á ný með sömu skammtastærð eða íhuga að minnka skammtinn um eitt skammtaþrep (sjá töflu 1) |
| Blóðsykurshækkun | Blóðsykur > 13,9 mmól/l (> 250 mg/dl) | <ul style="list-style-type: none"> Gera hlé á meðferð þar til blóðsykur nær ≤ 13,9 mmól/l (≤ 250 mg/dl) Hefja meðferð á ný á sama skammtaþrepi |
| Úttaugakvilli | Stig 2 | <ul style="list-style-type: none"> Gera hlé á meðferð þar til stigi ≤ 1 er náð Við fyrsta tilvik, hefja meðferð á ný á sama skammtaþrepi Við endurkomu, stöðva meðferð þar til stigi ≤ 1 er náð, hefja meðferð á ný með minnkun um eitt skammtaþrep (sjá töflu 1) |
| | Stig ≥ 3 | Stöðva meðferð fyrir fullt og allt. |

*Eiturverkanir voru flokkaðar samkvæmt útgáfu 5.0 af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (NCI-CTCAE v5.0) þar sem stig 1 er vægt, stig 2 er meðalalvarlegt, stig 3 er verulegt og stig 4 er lífshættulegt

Sérstakir sjúklingahóparAldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta [kreatínínúthreinsun (CrCL) > 60–90 ml/mín.], meðalskerta (CrCL 30–60 ml/mín.) eða verulega skerta (CrCL 15–<30 ml/mín.) nýrnastarfsemi. Ekki hefur verið lagt mat á enfortúmab vedótín hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCL < 15 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi [heildarbilirúbín 1 til $1,5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín \leq ULN og ASAT > ULN]. Enfortúmab vedótín hefur aðeins verið rannsakað hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með meðalskerta lifrarstarfsemi og hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun enfortúmab vedótíns á ekki við hjá börnum við ábendingunni staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, eða með meinvörpum.

Lyfjagjöf

Padcev er til notkunar í bláæð. Ráðlagðan skammt verður að gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Enfortúmab vedótín má ekki gefa með hraðri inndælingu (push or bolus) í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Húðviðbrögð.

Húðviðbrögð tengjast enfortúmab vedótíni vegna bindingar enfortúmab vedótíns við Nektín-4 sem tjáð er í húð. Ef hiti eða flensulík einkenni koma fram, sem geta verið fyrstu teikn um veruleg húðviðbrögð, á að fylgjast með sjúklingum.

Greint hefur verið frá vægum eða meðalmiklum húðviðbrögðum, einkum dröfnuörðuútbrotum (sjá kafla 4.8). Verulegar aukaverkanir í húð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos sem leiddu til dauða hafa einnig komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni, aðallega í fyrstu meðferðarlotu. Í klínískum rannsóknum var miðgildi tíma þar til veruleg húðviðbrögð komu fram 0,6 mánuðir (á bilinu 0,1 til 6,4).

Fylgjast skal með húðviðbrögðum hjá sjúklingum allt frá fyrstu lotu og til loka meðferðar. Íhuga má viðeigandi meðferð, eins og staðbundna barkstera og andhistamín við vægum eða meðalmiklum húðviðbrögðum. Við grun um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos eða ef húðskemmd með blöðrum kemur fram skal tafarlaust gera hlé á meðferð og vísa til sérfræðings; vefjafræðileg staðfesting er mikilvæg, þ.m.t. að íhuga töku margþættra vefjasýna til að bera snemma kennsl á húðviðbrögðin þar sem greining og inngríp geta bætt horfur. Stöðva skal gjöf Padcev fyrir fullt og allt við staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos, húðviðbrögð af stigi 4 eða endurtekin veruleg húðviðbrögð. Við húðviðbrögð af stigi 2 með versnun, stigi 2 með hita eða stigi 3 skal gera hlé

á meðferð til stigs ≤ 1 og íhuga tilvísun til sérfræðings. Hefja skal meðferð að nýju á sama skammtaþrepi eða íhuga að minnka skammtinn um eitt skammtaþrep (sjá kafla 4.2).

Blóðsykurshækkun

Blóðsykurshækkun og ketónblóðsýring af völdum sykursýki þ.m.t. banvæn tilvik komu fram hjá sjúklingum með eða án undirliggjandi sykursýki sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni (sjá kafla 4.8). Blóðsykurshækkun kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem voru þegar með blóðsykurshækkun eða háan líkamsþyngdarstuðul ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Sjúklingar með upphafsgildi HbA1c $\geq 8\%$ voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum. Fylgjast skal með blóðsykursgildum hjá sjúklingum með sykursýki eða blóðsykurshækkun eða áhættuþætti þess efnis fyrir gjöf og reglulega meðan á meðferðinni stendur, eins og klínískt á við. Ef blóðsykur er hækkaður $> 13,9 \text{ mmól/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$) skal gera hlé á meðferð með Padcev þar til blóðsykur er $\leq 13,9 \text{ mmól/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2).

Úttaugakvilli

Útlægur taugakvilli, aðallega útlægur skyntaugakvilli, hefur komið fram við notkun enfortúmab vedótíns þ.m.t. viðbrögð af stigi ≥ 3 (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með fyrirfram þekktan úttaugkvilla af stigi ≥ 2 voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum. Fylgjast skal með einkennum með tilliti til nýtilkomins eða versnandi úttaugkvilla þar sem nauðsynlegt getur verið að fresta meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með enfortúmab vedótíni hjá þessum sjúklingum (sjá töflu 1). Meðferð með Padcev skal stöðvuð fyrir fullt og allt ef fram kemur úttaugakvilli af stigi ≥ 3 (sjá kafla 4.2).

Augnkvillar

Augnkvillar, aðallega augnþurrkur, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með enfortúmab vedótíni (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til augnkvilla. Íhuga skal notkun gervitára til að fyrirbyggja augnþurrk og vísa sjúklingi til augnlæknis ef einkenni frá augum ganga ekki til baka eða versna.

Utanæðablæðing á innrennslisstað

Komið hefur fram skaði á húð og mjúkvefjum í kjölfar lyfjagjafar enfortúmab vedótíns vegna leka lyfsins utan æðar (sjá kafla 4.8). Tryggja skal gott aðgengi að bláæð áður en gjöf Padcev er hafin og fylgjast með hugsanlegum leka utan æðar á innrennslisstaðnum meðan á lyfjagjöf stendur. Verði vart við leka utan æðar skal stöðva innrennslid og fylgjast með merkjum um aukaverkanir.

Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur og getnaðarvarnir

Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega hættu fyrir fóstrið (sjá kafla 4.6 og 5.3). Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að taka þungunarpróf sjö dögum áður en meðferð með enfortúmab vedótíni er hafin og að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. tólf mánuði eftir að meðferð er hætt. Körlum sem meðhöndlaðir eru með enfortúmab vedótíni er ráðlagt frá því að geta barn meðan á meðferð stendur og í allt að níu mánuði eftir síðasta skammt af Padcev.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum enfortúmab vedótíns. Engin hættu er á lyfjahvarfamilliverkunum sem hafa klíniska þýðingu við samhliða gjöf enfortúmab vedótíns og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (hvarfefni) (sjá kafla 5.2)

Áhrif annarra lyfja á enfortúmab vedótín

CYP3A4 hemlar, hvarfefni eða virkjar

Samkvæmt lífeðlisfræðilegu lyfjahvarfálíkani er gert ráð fyrir að samhliðanotkun enfortúmab vedótíns og ketókónazóls (samsettur P-gp- og öflugur CYP3A hemill) auki C_{max} ótengds MMAE og AUC útsetningu lítillega, án þess að útsetning fyrir mótefnatengda lyfinu breytist. Gæta skal sérstakrar varúðar við samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum. Fylgjast skal náið með teiknum um eiturverkanir hjá sjúklingum sem samhliða fá öfluga CYP3A4 hemla (t.d. boceprevír, klaritrómýsín, kóbísistat, indínavír, itrakónazól, nefazódon, nelfínavír, posakónazól, rítónavír, saquínavír, telaprevír, telitrómýcín, vorikónazól).

Ekki er gert ráð fyrir því að ótengt MMAE breyti AUC samhliða lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4 (t.d. mídazólám).

Öflugir CYP3A4 virkjar (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) geta minnkað útsetningu fyrir ótengdu MMAE með miðlungsmiklum áhrifum (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þunguðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðlagt er að taka þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þunguðar innan sjö daga áður en meðferð er hafin. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þunguðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. tólf mánuði eftir að meðferð er hætt. Körlum sem meðhöndlaðir eru með enfortúmab vedótíni er ráðlagt frá því að geta barn meðan á meðferð stendur og í allt að níu mánuði eftir síðasta skammt af Padcev.

Meðganga

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknnum getur Padcev valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Rannsóknir á þroska fósturvísis/fósturs hjá kvenkyns rottum hafa leitt í ljós að gjöf enfortúmab vedótíns í bláæð olli fækkun lífvænlegra fóstura, fækkun unga í goti og jók snemmkomna fósturvisnun (sjá kafla 5.3). Padcev er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þunguðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort enfortúmab vedótín skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Padcev stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Hjá rottum leiddi endurtekin gjöf enfortúmab vedótíns til eiturverkana á eistu og getur hún haft áhrif á frjósemi karlkyns dýra. Sýnt hefur verið fram á að MMAE hefur mislitnunarvirgni (sjá kafla 5.3). Þess vegna er körlum sem meðhöndlaðir eru með þessu lyfi ráðlagt að láta frysta og geyma sæðissýni áður en meðferð hefst. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Padcev á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Padcev hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir með enfortúmab vedótíni voru hármisssir (48,8%), þreyta (46,8%), minnkuð matarlyst (44,9%), útlægur skyntaugakvilli (38,7%), niðurgangur (37,6%), ógleði (36%), kláði (33,4%), bragðtruflun (29,9%), blóðleysi (26,5%), þyngdartap (23,4%), dröfnuörðuútbrot (22,9%), húðþurrkur (21,6%), uppköst (18,4%), hækkuð gildi aspartatamínótransferasa (15,3%), blóðsykurshækkun (13,1%), augnþurrkur (12,8%), hækkuð gildi alanínamínótransferasa (12,1%) og útbrot (10,4%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru niðurgangur (2%) og blóðsykurshækkun (2%). Níu prósent sjúklinga hættu meðferð með enfortúmab vedótíni fyrir fullt og allt vegna aukaverkana; algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt ($\geq 2\%$) var útlægur skyntaugakvilli (4%). Aukaverkanir sem leiddu til breytinga á skömmtum komu fram hjá 44% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til breytinga á skömmtum ($\geq 2\%$) voru útlægur skyntaugakvilli (15%), þreyta (7%), dröfnuörðuútbrot (4%), hækkuð gildi aspartatamínótransferasa (4%), %, hækkuð gildi alanínamínótransferasa (4%), blóðleysi (3%), niðurgangur (3%) og blóðsykurshækkun (3%). Þrjátíu prósent sjúklinga þurftu minni skammt vegna aukaverkana; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til minnkunar á skammti ($\geq 2\%$) voru útlægur skyntaugakvilli (10%), þreyta (5%), dröfnuörðuútbrot (4%) og minnkuð matarlyst (2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi enfortúmab vedótíns til einlyfjameðferðar hefur verið metið hjá 680 sjúklingum með staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukurabbamein, eða með meinvörpum, sem fengu 1,25 mg/kg á degi 1, 8 og 15 í 28 daga lotu í klínískum rannsóknum (sjá töflu 3). Sjúklingar voru útsettir fyrir enfortúmab vedótíni að meðaltali í 4,7 mánuði (bil: 0,3 til 34,8 mánuðir).

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð eru taldar upp eftir tíðni í þessum kafla. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3. Aukaverkanir

| | |
|-------------------------------|--|
| Blóð og eitlar | |
| Mjög algengar | Blóðleysi |
| Tíðni ekki þekkt ¹ | Daufkyrningafæð, hitasóttar daufkyrningafæð, minnkaður fjöldi daufkyrninga |
| Efnaskipti og næring | |
| Mjög algengar | Blóðsykurshækkun, minnkuð matarlyst |
| Taugakerfi | |
| Mjög algengar | Útlægur skyntaugakvilli, bragðtruflanir |
| Algengar | Úttaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skynhreyfitaugakvilli, náladofi, snertiskynsminnkun, truflanir á göngulagi, vöðvamáttleysi |
| Sjaldgæfar | Afmýlandi fjöltaugakvilli, fjöltaugakvilli, eiturvekun á taugar, hreyfitruflun, tilfinningartruflun, vöðvarýrnun, taugaverkur, ristarbeygjulömun, skynmissir, sviðatilfinning í húð, sviðatilfinning |
| Augu | |
| Mjög algengar | Augnþurrkur |
| Meltingarfæri | |
| Mjög algengar | Niðurgangur, uppköst, ógleði |

| Húð og undirhúð | |
|--|---|
| Mjög algengar | Hármissir, kláði, útbrot, dröfnuörðuútbrot, húðþurrkur |
| Algengar | Lyfjaútbrot, húðflögnun, tárubólga, blöðruhúðbólga, blöðrur, munnbólga, handa-fótaheilkenni, exem, roðapöt, roðaútbrot, dröfnuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, blöðruútbrot |
| Sjaldgæfar | Útbreidd skinnflagningsbólga, regnbogaroði, útbrot með húðflögnun, blöðrusóttarlíki, dröfnublöðruútbrot, húðbólga, ofnæmishúðbólga, snertiofnæmi, roðapöt í húðfellingum, húðerting, stöðuhúðbólga, blóðblöðrur |
| Tíðni ekki þekkt ¹ | Eitrunardrepslos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju, samhverf lyfjatengd útbrot í húðfellingum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| Mjög algengar | Þreyta |
| Algengar | Leki lyfs utan æðar á innrennslisstað |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| Mjög algengar | Hækkuð gildi alanínamínótransferasa, hækkuð gildi aspartatamínótransferasa, þyngdartap |

¹Byggt á reynslu eftir markaðssetningu um allan heim.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmingargeta

Alls voru 590 sjúklingar prófaðir hvað varðar mótefni gegn enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg; staðfest var að 15 sjúklingar voru jákvæðir í upphafi hvað varðar mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibody (ADA)) og hjá sjúklingum sem voru neikvæðir í upphafi (n = 575) voru 16 (2,8%) jákvæðir eftir upphafsgildi (13 tímabundið og 3 viðvarandi). Vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga með mótefni gegn Padcev er ekki hægt að draga ályktanir um hugsanleg áhrif mótefnamyndunar á verkun, öryggi og lyfjahvörf.

Húðviðbrögð

Í klínískum rannsóknum komu húðviðbrögð fram hjá 55% (375) af þeim 680 sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Veruleg (stig 3 eða 4) húðviðbrögð komu fram hjá 13% sjúklinga (85) og meirihluti þessara viðbragða voru dröfnuörðuútbrot, roðaútbrot, útbrot eða lyfjaútbrot. Miðgildi tíma þar til veruleg húðviðbrögð komu fram var 0,62 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 6,4 mánuðir). Alvarleg húðviðbrögð komu fram hjá 3,8% sjúklinga (26).

Í klínísku rannsókninni EV-201 (n = 214) gengu einkenni alveg til baka hjá 75% þeirra sjúklinga sem fengu húðviðbrögð, og að hluta til hjá 14% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Blóðsykurshækkun

Í klínískum rannsóknum kom blóðsykurshækkun fram (blóðsykur > 13,9 mmól/l) hjá 14% (98) af þeim 680 sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Alvarleg blóðsykurshækkun kom fram hjá 2,2% sjúklinga, 7% sjúklinga fengu verulega (stig 3-4) blóðsykurshækkun og hjá 0,3% sjúklinga leiddi þessi aukaverkun til dauða, í öðru tilvikinu var um blóðsykurshækkun að ræða og í hinu tilvikinu var um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki að ræða. Tíðni blóðsykurshækkunar af stigi 3-4 jókst jafnt og þétt hjá sjúklingum eftir því sem líkamspýngdarstuðull var hærri og eftir því sem HbA1c-gildi voru hærri í upphafi. Miðgildi tíma þar til blóðsykurshækkun kom fram var 0,6 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 20,3).

Í klínísku rannsókninni EV-201 (n = 214) höfðu þessi einkenni gengið alveg til baka hjá 61% sjúklinga við lokamat, og að hluta til hjá 19% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Úttaugakvilli

Í klínískum rannsóknum kom úttaugakvilli fram hjá 52% (352) af þeim 680 sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Fjögur prósent sjúklinga fengu verulegan (stig 3-4) úttaugakvilla þ.m.t. skyn- og hreyfivilla. Miðgildi tíma þar til einkenni af stigi ≥ 2 komu fram var 4,6 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 15,8).

Í klínísku rannsókninni EV-201 (n = 214) höfðu þessi einkenni gengið alveg til baka hjá 19% sjúklinga við lokamat, og að hluta til hjá 39% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Augnkvillar

Í klínískum rannsóknum fundu 30% sjúklinga fyrir augnþurrki við meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Hlé var gert á meðferð hjá 1,3% sjúklinga og hjá 0,1% sjúklinga var meðferð hætt til frambúðar vegna augnþurrks. Verulegur (stig 3) augnþurrkur kom aðeins fram hjá 3 sjúklingum (0,4%). Miðgildi tíma þar til augnþurrkur kom fram var 1,7 mánuðir (á bilinu: 0 til 19,1 mánuður) (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmun enfortúmab vedótíns. Ef ofskömmun á sér stað skal fylgjast náið með aukaverkunum hjá sjúklingnum og veita stuðningsmeðferð eftir því sem við á að teknu tilliti til helmingunartíma sem er 3,6 dagar (ADC) og 2,6 dagar (MMAE).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf; önnur æxlishefjandi lyf; einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01FX13

Verkunarháttur

Enfortúmab vedótín er mótefnatengt lyf (antibody drug conjugate (ADC)) sem beinist að Nektín-4, sem er viðloðunarprótein á yfirborði krabbameinsfruma þvagfæraþekju. Það samanstendur af IgG1 kappa mannamótefni, sem tengt er örþíplutruflandi efninu MMAE með maleímídókapróyl valín-cítrúllín tengi sem klofnar fyrir tilstilli próteasa. Aðrar upplýsingar en klínískar benda til þess að virkni enfortúmab vedótíns gegn krabbameini sé vegna tengingar mótefnatengda lyfsins (ADC) við frumur sem tjá Nektín-4 og innlyksun ADC-Nektín-4 fléttunnar í kjölfar þess, og losun MMAE með próteinklofningi. Losun MMAE truflar örþíplukerfið innan frumunnar, stöðvar frumuhringrás og veldur stýrðum frumudauða. MMAE sem losnar úr frumum sem enfortúmab vedótín beinist að getur dreifst í nálægar frumur sem tjá Nektín-4 í litlum mæli sem leiðir til frumudrepandi áhrifa og frumudauða.

Raflífeðlisfræði hjartans

Við ráðlagðan 1,25 mg/kg skammt lengdi enfortúmab vedótín QTc-bil ekki klínískt marktækt samkvæmt hjartalínuritsgögnum úr rannsókn á sjúklingum með langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein.

Verkun og öryggi

Þvagfæraþekjukrabbamein með meinvörpum

EV-301

Verkun Padcev var metin í EV-301, opinni slembaðri 3. stigs fjölsetra rannsókn sem tók til 608 sjúklinga með staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbameini, eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð með platínu og PD-1 eða PD-L1 hemil. Aðal endapunkturinn í rannsókninni var heildarlífur (OS) og auka endapunktur þ.m.t. lífú á versnunar (PFS) og hlutlæg svörunartíðni (ORR) (PFS og ORR var metið af rannsakanda með RECIST v1.1). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu annaðhvort enfortúmab vedótín 1,25 mg/kg dag 1, 8 og 15 í 28 daga meðferðarlotu eða eina af eftirfarandi krabbameinslyfjameðferðum samkvæmt ákvörðun rannsakanda: docetaxel 75 mg/m² (38%), paclítaxel 175 mg/m² (36%) eða vínflúnín 320 mg/m² (25%) dag 1 í 21 dags meðferðarlotu.

Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með virk meinvörp í miðtaugakerfi, yfirstandandi skyn- eða hreyfitaugakvilla af stigi ≥ 2 , sögu um sýkingu af alnæmisveiru (HIV 1 eða 2), virka sýkingu af lifrabólgu B eða C eða vanstjórnun á sykursýki, skilgreint sem HbA1c $\geq 8\%$ eða HbA1c $\geq 7\%$ með sykursýkitengdum einkennum.

Miðgildi aldurs var 68 ár (bil: 30 til 88 ár), 77% voru karlar og flestir voru hvítir (52%) eða af asískum uppruna (33%). Í upphafi voru allir sjúklingar með færnisvarið 0 (40%) eða 1 (60%) á ECOG-kvarða (Eastern Cooperative Oncology Group). Níutíu og fimm prósent (95%) sjúklinga voru með meinvörp og 5% með staðbundinn langt genginn sjúkdóm. Áttatíu prósent sjúklinga voru með meinvörp í innnyflum þar af voru 31% með meinvörp í lifur. Sjötíu og sex prósent sjúklinga voru með þvagfæraþekjukrabbamein/TCC (transitional cell carcinoma) samkvæmt vefjagreiningu, 14% voru með blandað þvagfæraþekjukrabbamein og um það bil 10% voru með önnur vefjaafbrigði. Alls höfðu 76 sjúklingar (13%) áður fengið ≥ 3 altækar fyrri meðferðir. Fimmtíu og tvö prósent sjúklinga (314) höfðu áður fengið PD-1 hemil, 47% (284) höfðu áður fengið PD-L1 hemil og 1% til viðbótar (9) höfðu fengið bæði PD-1 og PD-L1 hemla. Aðeins 18% (111) sjúklinga höfðu fengið svörun við fyrri meðferð með PD-1 eða PD-L1 hemli. Sextíu og þrjú prósent sjúklinga (383) höfðu áður fengið meðferð sem byggð var á císplatíni, 26% (159) höfðu áður fengið meðferð sem byggð var á karbóplatíni og 11% til viðbótar (65) höfðu áður fengið meðferð sem byggðist bæði á císplatíni og karbóplatíni.

Í töflu 4 eru teknar saman niðurstöður verkunar fyrir rannsókn EV-301 eftir miðgildi eftirfylgnitíma sem nam 11,1 mánuði (95% öryggisbil 10,6 til 11,6).

Tafla 4. Verkunarniðurstöður í rannsókn EV-301

| Endapunktur | Padcev n = 301 | Krabbameinslyfjameðferð n = 307 |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Heildarlífur | | |
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik | 134 (44,5) | 167 (54,4) |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) | 12,9 (10,6; 15,2) | 9,0 (8,1; 10,7) |
| Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) | 0,702 (0,556; 0,886) | |
| Einhliða p-gildi | 0,00142* | |

| Lifun án versnunar[†] | | |
|--|------------------------|-------------------|
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik | 201 (66,8) | 231 (75,2) |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) | 5,6 (5,3; 5,8) | 3,7 (3,5; 3,9) |
| Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) | 0,615 (0,505; 0,748) | |
| Einhliða p-gildi | < 0,00001 [‡] | |
| Hlutlæg svörunartíðni (full svörun + hlutasvörun)[†] | | |
| Hlutlæg svörunartíðni (%) (95% öryggisbil) | 40,6 (35,0; 46,5) | 17,9 (13,7; 22,8) |
| Einhliða p-gildi | < 0,001 [§] | |
| Tíðni fullrar svörunar (%) | 4,9 | 2,7 |
| Tíðni hlutasvörunar (%) | 35,8 | 15,2 |
| Lengd svörunar hjá þeim sem svöruðu | | |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) | 7,4 (5,6; 9,5) | 8,1 (5,7; 9,6) |

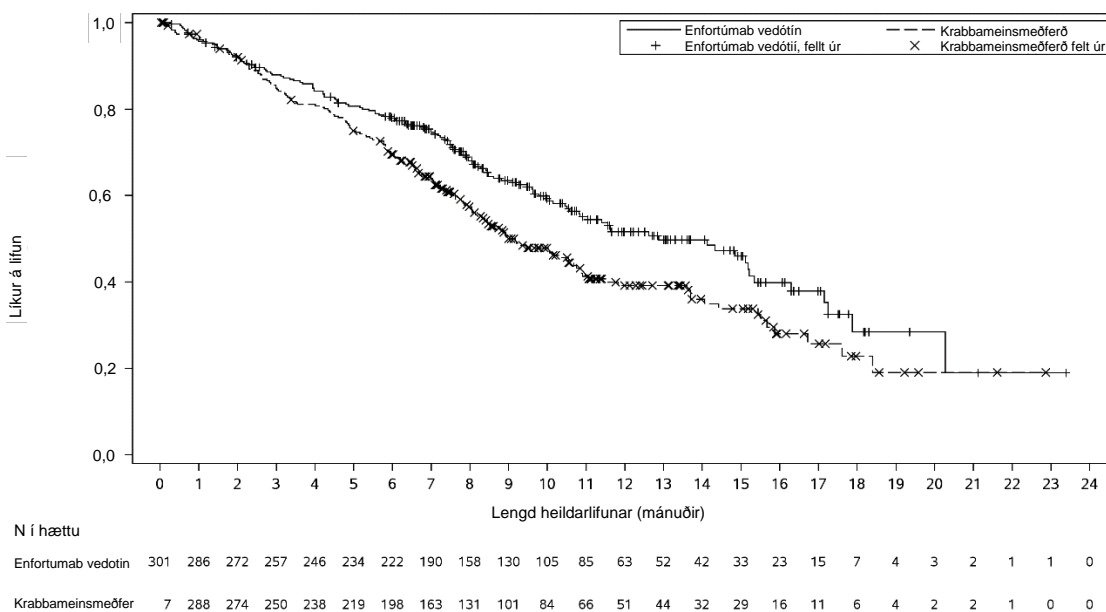
*fyrirfram ákvörðuð mörk verkunar = 0,00679, einhliða (aðlöguð samkvæmt 301 dauðsfalli)

†metið samkvæmt mati rannsakanda með RECIST v1.1

‡*fyrirfram ákvörðuð mörk verkunar = 0,02189, einhliða (aðlöguð samkvæmt 432 tilvikum lifunar án versnunar (PFS1))

§fyrirfram ákvörðuð mörk verkunar = 0,025, einhliða (aðlöguð samkvæmt 100% upplýsingahluta)

Mynd 1: Kaplan Meier mynd af heildarlifun



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á enfortumab vedótíni hjá öllum undirhópum barna við þvagfæraþekjukrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Áætlað meðaldreifingarrúmmál mótefnatengda lyfsins við jafnvægi var 12,8 l eftir 1,25 mg/kg skammt af enfortumab vedótíni. Binding MMAE *in vitro* við plasmaprótein manna var á bilinu 68% til 82%.

Ólíklegt er að MMAE ryðji burt eða sé rutt burt af lyfjum með mikla próteinbindingu. *In vitro* rannsóknir benda til þess að MMAE sé hvarfefni P-glykópróteins.

Umbrot

Lítill hluti af MMAE sem losnar frá enfortúmab vedótíni umbrotnar. *In vitro* gögn benda til þess að umbrot MMAE séu fyrst og fremst oxun fyrir tilstilli CYP3A4.

Brotthvarf

Meðalúthreinsun hjá sjúklingum var 0,11 l/klst. fyrir mótefnatengda lyfið og 2,11 l/klst. fyrir ótengt MMAE. Brotthvarf mótefnatengda lyfsins sýndi fram á margfalda veldislækkun og helmingunartímann 3,6 daga.

Brotthvarf MMAE virtist takmarkast af losunarhraða þess frá enfortúmab vedótíni. Brotthvarf MMAE sýndi fram á margfalda veldislækkun og helmingunartímann 2,6 daga.

Útskilnaður

Útskilnaður MMAE er aðallega með hægðum og í minni mæli með þvagi. Eftir stakan skammt af öðru mótefnatengdu lyfi sem innihélt MMAE komu um 24% af gefnum heildarskammti MMAE fram í hægðum og þvagi sem óbreytt MMAE á einni viku. Meirihluti MMAE sem greindist skildist út með hægðum (72%). Búist er við svipuðum útskilnaði fyrir MMAE eftir gjöf enfortúmab vedótíns.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Greining á lyfjahvörfum bendir til að aldur [á bilinu: 24 til 90 ár; 60% (450/748) > 65 ára, 19% (143/748) > 75 ára] hafi engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf enfortúmab vedótíns.

Kynþáttur og kyn

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hefur kynþáttur [69% (519/748), hvítir, 21% (158/748) asískir, 1% (10/748) svartir og 8% (61/748) aðrir eða óþekktir] og kyn [73% (544/748) karlar] engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf enfortúmab vedótíns.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf mótefnatengda lyfsins og ótengds MMAE voru metin eftir gjöf 1,25 mg/kg skammts af enfortúmab vedótíni hjá sjúklingum með vægt skerta (CrCL > 60–90 ml/mín.; n = 272), meðalskerta (CrCL 30–60 ml/mín.; n = 315) og verulega skerta (CrCL 15–<30 ml/mín.; n = 25) nýrnastarfsemi. Enginn marktækur munur kom fram á AUC-útsetningu fyrir mótefnatengda lyfið eða ótengt MMAE hjá sjúklingum með vægt, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Enfortúmab vedótín var ekki metið hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCL < 15 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum með upplýsingar úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum var enginn marktækur munur á útsetningu fyrir mótefnatengda lyfinu og 37% aukning á AUC fyrir ótengt MMAE hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín 1 til 1,5 × ULN og hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín ≤ ULN og ASAT > ULN, n = 65) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Enfortúmab vedótín hefur aðeins verið rannsakað hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með meðalskerta lifrarstarfsemi (n = 3) og hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Áhrif meðalskertrar eða verulega skertrar lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín > 1,5 x ULN og hvaða gildi ASAT sem er) eða lifrarígræðslu á lyfjahvörf mótefnatengda lyfsins eða ótengt MMAE eru óþekkt.

Spáð lyfjahvörf út frá lífeðlisfræðilegu lyfjahvarfalkani

Talið er að samhliðanotkun enfortúmab vedótíns og ketókónazóls (samsettur P-gp- og öflugur CYP3A hemill) auki C_{max} ótengds MMAE og AUC útsetningu lítillega, án þess að útsetning fyrir mótefnatengda lyfið breytist.

Talið er að samhliðanotkun enfortúmab vedótíns og rifampíns (samsettur P-gp- og öflugur CYP3A virkir) minnki C_{max} ótengds MMAE og áhrif AUC útsetningar miðlungsmikið, án þess að útsetning fyrir mótefnatengda lyfið breytist. Hugsanlegt er að heildaráhrif rifampíns á C_{max} fyrir MMAE séu vanmetin í lífeðlisfræðilega lyfjahvarfalkaninu.

Ekki er talið að samhliðanotkun enfortúmab vedótíns hafi áhrif á útsetningu fyrir mídazólami (næmt CYP3A-hvarfefni). *In vitro* rannsóknir með frymisögnum úr lifrarfrumum manna sýna að MMAE hindrar CYP3A4/5 en ekki önnur CYP450-ísóform. MMAE örvaði ekki helstu CYP450 ensím í lifrarþekjufrumum úr mönnum.

In vitro rannsóknir

In vitro rannsóknir benda til þess að MMAE sé hvarfefni en ekki hemill útflæðisferjunnar P-glykópróteins (P-gp). Í *in vitro* rannsóknum var komist að þeirri niðurstöðu að MMAE væri ekki hvarfefni BCRP (viðnámspróteins brjóstakrabbameins), MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), OATP1B1 eða OATP1B3, OCT2, eða OAT1 eða OAT3. MMAE var ekki hemill BSEP (bile salt export pump), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 eða OATP1B3 við klínískt marktæka þéttni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðæfni sýndu að MMAE hafði engin merkjanleg hugsanleg eituráhrif á erfðæfni í prófun á víxluðum stökkbreytingum hjá bakteríum (Ames-próf) eða í L5178Y TK+/- greiningu á stökkbreytingu eitifrumukrabbameins hjá músum. MMAE olli litningabreytingum í smákjarnaprófi hjá rottum sem er í samræmi við lyfjafræðilega verkun örpíplutruflandi efna.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum komu fram húðskemmdir hjá rottum (4 og 13 vikur) og hjá öpum (4 vikur). Húðbreytingarnar gengu að fullu til baka í lok 6 vikna batatímabils.

Blóðsykurshækkun sem greint var frá í klínískum rannsóknum kom ekki fram í eiturverkunarrannsóknunum hjá rottum og öpum og engar vefjameinafræðilegar niðurstöður komu fram í brisi hjá hvorugri tegundinni.

Eiturverkanir sáust á fóstur (fækkun unga í goti eða heildarmissir í goti) og fækkun unga í goti sást einnig á aukningu snemmkominnar fósturvisunar. Meðalþyngd lifandi fóstura var minni við 2 mg/kg skammta en hjá samanburðarhóp.

Frávik í beinagrind hjá fósturi í tengslum við enfortúmab vedótín voru talin stafa af seinkuðum þroska. Skammtur sem nemur 2 mg/kg (u.þ.b. svipuð útsetning og fyrir ráðlagðan skammt hjá mönnum) leiddi til eiturverkana hjá móður, dauða hjá fósturvísnum og vansköpunar, þ.m.t. kviðarklof, vanskúningur afturfótar, framlöpp sem vantar, rangstaða innnyfla og samfastir hálsliðir. Þar að auki komu fram frávik í beinagrind (ósamhverfir, samfastir, hálfbeingerðir og vanþroskaðir bringubeinsliðir, vanþroskaðir hálsliðir og liðbolir í brjóstholi) og lægri þyngd fósturs.

Eiturverkanir á eistu sem komu aðeins fram hjá rottum gengu að hluta til til baka í lok 24 vikna batatímabils.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidínhýdróklóríð einhýdrat
Trehalósatvíhýdrat
Pólýsorbat 20

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas
3 ár.

Blönduð lausn í hettuglasi

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að færa lausnina úr hettuglasinu/-glösunum í innrennslispokann strax eftir blöndun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun blönduðu hettuglasanna á ábyrgð notanda og venjulega á ekki að geyma hettuglös með blönduðu lyfi lengur en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C í kæli. Má ekki frjósa.

Þynnt skammtalausn í innrennslispoka

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að gefa sjúklingnum þynntu lausnina strax eftir blöndun í innrennslispokann. Ef lyfið er ekki gefið strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun þynntu lausnarinnar á ábyrgð notanda og venjulega á ekki að geyma innrennslispokann lengur en í 16 klukkustundir í kæli við 2°C til 8°C, að meðtöldum innrennslitíma. Má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnuð hettuglös
Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Padcev 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi

10 ml hettuglas úr gleri af gerð I með gráum brómóbútýlgúmmítappa, 20 mm álinnsigli með grænum hring og grænu loki. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi

10 ml hettuglas úr gleri af gerð I með gráum brómóbútýlgúmmítappa, 20 mm álinnsigli með silfurlituðum hring og gulu loki. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

Blöndun í stakskammta hettuglasi

1. Fylgið verklagsreglum um rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.

2. Vinnið með viðeigandi smitgát við blöndun og undirbúning skammtalausna.
3. Reiknið út ráðlagðan skammt byggt á þyngd sjúklings til að ákvarða fjölda og styrkleika (20 mg eða 30 mg) þeirra hettuglasa sem þarf.
4. Blandið hvert hettuglas með eftirfarandi hætti og beinið sæfða vatninu fyrir stungulyf á vegg hettuglassins ef hægt er, en ekki beint á frostþurkaða duftið:
 - a. 20 mg hettuglas: Bætið við 2,3 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf sem gefur 10 mg/ml af enfortúmab vedótíni.
 - b. 30 mg hettuglas: Bætið við 3,3 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf sem gefur 10 mg/ml af enfortúmab vedótíni.
5. Snúið hverju hettuglasi hægt í hringi þar til innihaldið er alveg uppleyst. Látið blandaða hettuglasið/-glösin standa í a.m.k. 1 mínútu þar til allar loftbólur eru horfnar. Ekki má hrista hettuglasið.
6. Skoðið lausnina fyrir notkun og athugið hvort agnir séu í henni eða hvort litur sé óeðlilegur. Blandaða lausnin á að vera tær eða lítillega ópallýsandi, litlaus til ljósgul og laus við sýnilegar agnir. Fargið öllum hettuglösnum með sýnilegar agnir eða ef litur er óeðlilegur.

Þynning í innrennslispoka

7. Dragið útreiknað magn af blandaðri lausn upp úr hettuglasinu/-glösunum og færið yfir í innrennslispoka.
8. Þynnið enfortúmab vedótín með 50 mg/ml dextrósalausn (5%), 9 mg/ml natríumklóríðlausn (0,9%) eða Ringer stungulyfi, lausn. Stærð innrennslispokans á leyfa nægjanlegan leysi til að ná lokastyrknum 0,3 mg/ml til 4 mg/ml af enfortúmab vedótíni.

Þynnt skammtalausn af enfortúmab vedótíni er má nota með innrennslispoka sem eru gerðir úr pólývínýlklóríði (PVC), etýlvínýl asetati, pólýólefíni eins og pólýprópýlen (PP), eða IV glösum úr pólýetýleni (PE), glýkól breyttum pólýetýlen tereftalötum, og innrennslissettum sem eru gerð úr PVC með annaðhvort mýkiefni (bis(2-etýlhexýl) þalati (DEHP) eða tris (2-etýlhexýl) trímellítati (TOTM)), PE og með síuhinum (opstærð: 0,2 – 1,2 µm) samsettum úr pólýetersúlfóni, pólývínýlídendíflúoríði eða blönduðum sellulósaesterum.

9. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokaum gætilega. Ekki má hrista pokann.
10. Skoðið innrennslispokann með tilliti til agna eða óeðlilegs litar fyrir notkun. Blandaða lausnin á að vera tær eða lítillega ópallýsandi, litlaus til ljósgul og laus við sýnilegar agnir. Ekki má nota innrennslispokann ef vart verður við agnir eða ef litur er óeðlilegur.
11. Fargið ónotuðu innihaldi sem kann að vera eftir í stakskammta hettuglösnum.

Lyfjagjöf

12. Gefið innrennslið á 30 mínútum um bláæðalegg. Gefið ekki með hraðri inndælingu (push or bolus) í bláæð.

Enginn ósamrýmanleiki hefur fundist með lokuðum kerfisflutningsbúnaði sem samanstendur af akrýlnitríl bútaðien stýreni (ABS), akrýl, virku koli, etýlen própýlen díen einliðum, metakrýlati ABS, pólýkarbónati, pólýísópreni, pólýoxýmetýlen, PP, kísil, ryðfríu stáli, hitaþjállu teygju fyrir blandaða lausn.

13. Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennslisslöngu.
14. Ráðlagt er að nota slöngusúr eða sprautusúr við gjöf (opstærð; 0,2-1,2 µm, ráðlögð efni: pólýetersúlfón, pólývínýlídendíflúoríð, blandaðir sellulósaestearar).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Padcev í hverju aðildarríki verða markaðsleyfishafi og heilbrigðisyfirvöld í hverju landi fyrir sig að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. varðandi samskiptamiðla, dreifingarfyrrkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðaleyfishafi á að tryggja í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem Padcev er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi Padcev fái eftirfarandi fræðsluefni:

Fræðsluefni fyrir sjúkling á að innihalda:

- Fylgiseðil
- Sjúklingakort
 - Sjúklingakort:
 - Upplýsingar fyrir sjúklinga um að Padcev meðferð getur valdið húðviðbrögðum, þ.m.t. alvarlegum húðviðbrögðum eins og Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi eða öðrum alvarlegum útbrotum.
 - Lýsing á einkennum húðviðbragða og að leita eigi tafarlaust lækniþjónustu þar sem þetta geta verið merki um veruleg húðviðbrögð.
 - Varnaðarorð fyrir heilbrigðisstarfsfólk, sem kemur að meðferð sjúklings á hvaða tímapunkti sem er, þ.m.t. í brádatilfellum, þess efnis að sjúklingurinn noti Padcev.
 - Upplýsingar um hvernig hægt sé að ná í sérfræðilækninn sem ávísaði Padcev.
 - Nauðsyn þess að bera það alltaf á sér og sýna það öllu heilbrigðisstarfsfólki.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að sjúklingakort fylgi með pakkningum lyfsins, texta kortsins má finna í Viðauka III.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

PADCEV 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn enfortumabum vedotinum

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg enfortúmab vedótín.
Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg enfortúmab vedótín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, trehalósatvíhýdrat og pólýsorbat 20

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Má ekki hrista.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1615/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PADCEV 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
enfortúmab vedótín
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

10 mg/ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

PADCEV 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn enfortumabum vedotinum

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 30 mg enfortúmab vedótín.
Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg enfortúmab vedótín.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, trehalósatvíhýdrat og pólýsorbat 20

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Má ekki hrista.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1615/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PADCEV 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn enfortúmab vedótín
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg/ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR Á SJÚKLINGAKORTI

SJÚKLINGAKORT

PADCEV

(enfortúmab vedótín)

- Hafðu sjúklingakortið **alltaf** á þér, sérstaklega þegar þú ferðast eða hittir annan lækni.
- Sýndu kortið öllum læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi fyrir hvaða meðferð sem er eða við hverja heimsókn á sjúkrahús eða læknastofu.
- Hafðu **tafarlaust** samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum aukaverkunum, sérstaklega þeim sem eru taldar upp á þessu korti.

MIKILVÆGAR ÖRYGGISUPPLÝSINGAR FYRIR SJÚKLINGA

Padcev getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. verulegum húðviðbrögðum (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslosi og öðrum verulegum útbrotum eins og samhverf lyfjatengd útbrot í húðfellingum).

Leitaðu **tafarlaust** ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna:

- útbrotum eða kláða sem fer versnandi eða kemur aftur eftir meðferð,
- blöðrum á húð eða húðflögnun,
- sársaukafullum sárum eða særindi í munni, nefi, hálsi eða á kynfærasvæði,
- hita og flensulíkum einkennum,
- eða bólgnum eitlum.

Þetta geta verið teikn um veruleg húðviðbrögð sem geta komið fram við meðferð með lyfinu, einkum á fyrstu vikum meðferðarinnar. Ef þessi einkenni koma fram fylgist lækni þín með þér og gefur þér hugsanlega lyf vegna húðviðbragða. Lækni þín getur gert hlé eða stöðvað meðferðina ef húðviðbrögðin versna. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

MIKILVÆGAR UPPLÝSINGAR FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK

- Viðkomandi sjúklingur fær meðferð með Padcev (enfortúmab vedótín) sem getur valdið verulegum húðviðbrögðum, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi (aðallega í fyrstu meðferðarlotu).
- Meðal einkenna eru útbrot eða kláði sem fara versnandi eða koma aftur eftir meðferð, blöðrum eða húðflögnun, sársaukafull sár eða særindi í munni eða nefi, hálsi eða á kynfærasvæði, hiti eða flensulík einkenni eða bólgnir eitlar.
- Hiti eða flensulík einkenni geta verið fyrstu teikn um húðviðbrögð. Fylgjast skal með húðviðbrögðum hjá sjúklingum allt frá fyrstu lotu og til loka meðferðar. Íhuga má meðferð með staðbundnum barksterum/andhistamíni við vægum eða meðalmiklum húðviðbrögðum.
- Við grun um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos eða ef húðskemmd með blöðrum kemur fram, á að gera **tafarlaust** hlé á meðferð og vísa til sérfræðings; vefjafræðileg staðfesting er mikilvæg til að bera kennsl á húðviðbrögðin snemma þar sem greining og inngríp geta bætt horfur.
- Ef Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos, húðviðbrögð af stigi 4 eða endurtekin húðviðbrögð af stigi 3 koma fram á að stöðva meðferð fyrir fullt og allt.
- Gera á hlé á meðferð við húðviðbrögðum af stigi 2 með hita, versnandi húðviðbrögð af stigi 2 eða húðviðbrögð af stigi 3 þar til stigi ≤ 1 er náð og hefja þá meðferð á ný með sömu skammtastærð eða íhuga að minnka skammtinn um eitt skammtaþrep; íhuga tilvísun til sérfræðings.

Hafið samband við blóðsjúkdómalækni/krabbameinslækni sjúklings fyrir frekari upplýsingar og sjá lyfjaupplýsingar um enfortúmab vedótín sem eru aðgengilegar á www.lyfjastofnun.is.

Nafn sjúklings: _____

Símanúmer sjúklings: _____

Tengiliður í neyð: _____

Neyðarnúmer tengiliðar: _____

Nafn blóðsjúkdómalæknis/krabbameinslæknis/hjúkrunarfræðings á krabbameinsdeild:

Símanúmer: _____

Símanúmer kvöld/helgar: _____

Sjúkrahús: _____

Símanúmer sjúkrahúss: _____

Upphafsdagur PADCEV meðferðar: _____

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Padcev 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

enfortúmab vedótín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Padcev og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Padcev
3. Hvernig nota á Padcev
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Padcev
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Padcev og við hverju það er notað

Padcev inniheldur virka efnið enfortúmab vedótín sem samanstendur af einstofna mótefni sem er tengt efni sem ætlað er til að drepa krabbameinsfrumur. Einstofna mótefnið ber kennsl á ákveðnar krabbameinsfrumur og skilar efninu til krabbameinsfrumanna.

Þetta lyf er notað hjá fullorðnum til meðferðar á tegund krabbameins sem nefnist krabbamein í þvagblöðru (þvagfæraþekjukrabbameini). Padcev er gefið þegar krabbameinið hefur breiðst út eða þegar ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð.

Padcev er gefið einstaklingum sem hafa fengið meðferð með ónæmislyfjum og hafa einnig fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu.

2. Áður en byrjað er að nota Padcev

Ekki má nota Padcev

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enfortúmab vedótíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu tafarlaust ráða hjá læknum ef þú:

- færð einhver af eftirfarandi húðviðbrögðum:
 - útbrot eða kláða sem fer versnandi eða kemur aftur eftir meðferð
 - blöðrun á húð eða húðflögnun,
 - sársaukafull sár eða særindi í munni, nefi, hálsi eða á kynfærasvæði,
 - hita og flensulík einkenni
 - eða bólgna eitla.

Þetta geta verið einkenni verulegra húðviðbragða sem geta komið fram við meðferð með þessu lyfi, einkum á fyrstu vikum meðferðarinnar. Ef þessi einkenni koma fram fylgist læknirinn

með þér og gefur þér hugsanlega lyf vegna húðviðbragða. Læknirinn getur einnig gert hlé á meðferðinni þar til dregið hefur úr einkennum. Ef húðviðbrögðin versna gæti læknirinn stöðvað meðferðina. Þessar upplýsingar finnur þú einnig í „Sjúklingakorti“ sem fylgir pakkningunni. Það er mikilvægt að þú hafir sjúklingakortið á þér og sýnir það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem þú hittir.

- færð einhver einkenni hækkaðs blóðsykurs þ.m.t. tíð þvaglát, aukinn þorsta, þokusýn, rugl, syfju, lystarleysi, ávaxtalykt af andardrætti, ógleði, uppköst eða magaverk. Þú getur fengið háan blóðsykur meðan á meðferðinni stendur.
- færð einhver einkenni taugakvilla eins og doða, náladofa eða dofa í höndum eða fótum, eða vöðvaslappleika. Ef það gerist getur læknirinn gert hlé á meðferðinni þar til einkennin hafa batnað eða minnkað skammtinn. Ef einkennin versna gæti læknirinn stöðvað meðferðina.
- færð augnkvilla eins og augnþurrk meðan á meðferðinni stendur. Þú getur fengið augnkvilla meðan á gjöf Padcev stendur.

Börn og unglingar

Ekki má nota lyfið hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Padcev

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn vita ef þú tekur lyf við sveppasýkingum (t.d. ketókónazol) þar sem þau geta aukið magn Padcev í blóðinu. Ef þú tekur vanalega slík lyf gæti læknirinn breytt því og ávísað öðru lyfi meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Þú skalt ekki nota lyfið ef þú ert barnshafandi. Padcev gæti skaðað fóstur.

Ef þú ert kona sem getur orðið barnshafandi og byrjar í meðferð með þessu lyfi skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 12 mánuði eftir að meðferð með Padcev er hætt.

Ekki er vitað hvort lyfið berist í brjóstamjólki og geti skaðað barnið. Hafðu ekki barn á brjósti meðan á meðferðinni stendur og ekki í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð með Padcev er hætt.

Karlar sem fá lyfið er ráðlagt að láta frysta og geyma sæðissýni fyrir meðferð. Körlum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð með þessu lyfi stendur og í 9 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Akstur og notkun véla

Akið ekki eða notið vélar ef vart verður við vanlíðan meðan á meðferðinni stendur.

3. Hvernig nota á Padcev

Þú færð Padcev á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferðum sem þessari.

Hversu mikið þú færð af Padcev

Ráðlagður skammtur af þessu lyfi er 1,25 mg/kg á dögum 1, 8 og 15 á 28 daga fresti. Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú þarft.

Hvernig þú færð Padcev

Þú færð Padcev með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Padcev verður sett í innrennslispoka sem inniheldur glúkósa, natríumklóríð eða Ringer-laktatlausn fyrir notkun.

Ef þú missir af skammti af Padcev

Mjög mikilvægt er að mæta alltaf þegar gefa á Padcev. Ef þú missir af tíma skaltu spyrja lækinn um hvenær þú færð næsta skammt.

Ef hætt er að nota Padcev

Ekki hætta meðferð með Padcev nema þú hafir rætt það við lækinn. Ef meðferð er hætt geta áhrif lyfsins tapast.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Nokkrar hugsanlegar aukaverkanir gætu verið alvarlegar:

- **Húðviðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og önnur alvarleg útbrot á borð við samhverf lyfjatengd útbrot í húðfellingum).** Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum verulegra húðviðbragða: útbrot eða kláða sem heldur áfram að versna eða kemur aftur eftir að hann er meðhöndlaður, blöðrur á húð eða húðflögnun, sársaukafull sár eða særindi í munni, nafi, hálsi eða á kynfærasvæði, hita eða flensulík einkenni eða bólga eitla (tíðni ekki þekkt).
- **Blóðsykurshækkun.** Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhver einkenni hækkaðs blóðsykurs, þ.m.t.: tíð þvaglát, aukinn þorsta, þokusýn, rugl, sljóleika, lystarleysi, ávaxtalykt af andardrætti, ógleði, uppköst eða magaverk (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Taugakvilli (til dæmis hreyfitaugakvilli, skynhreyfitaugakvilli, náladofi, snertiskynsminnkun og vöðvamáttleysi).** Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð doða, náladofa eða dofa í höndum eða fótum, eða vöðvaslappleika (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- **Padcev lekur úr bláæðinni og inn í vefi umhverfis innrennslisstaðinn.** Segðu læknum strax frá því eða leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú tekur eftir eða finnur fyrir roða, bólgu, kláða eða óþægindum á innrennslisstað. Ef Padcev lekur úr stungustaðnum eða bláæðinni í nálæga húð og vefi getur það valdið viðbrögðum á innrennslisstað. Þessi viðbrögð geta komið strax eftir innrennslið en einnig nokkrum dögum síðar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ógleði, niðurgangur og uppköst
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- breyting á bragðskyni
- augnþurrkur
- hárlós
- þyngdartap
- þurrkur eða kláði í húð
- útbrot
- flatar eða upphleyptar rauðar bólur á húð

- hækkuð lifrarením (aspartatamínótransferasi [ASAT] eða alanínamínótransferasi [ALAT])

Algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óeðlilegt göngulag
- rauð augu
- ofsakláði í húð
- roði á húð
- sprungnir og hrjúfir blettir á húð ásamt bólgu og kláða
- roði og smástingir í lófum eða á iljum
- flögnun húðar
- sár í munni
- útbrot með einkennum: kláði, roði, rauðar bólur eða rauðir blettir á húð, vökvafylltar blöðrur, stórar blöðrur, húðskemmdir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- húðerting
- sviðatilfinning í húð
- kvillar sem hafa áhrif á starfsemi tauga og valda undarlegri tilfinningu eða vandamálum við hreyfingu
- stærðarminnkun vöðva
- blóðblaðra
- ofnæmisviðbrögð í húð
- útbrot með einkennum: skífulaga blettir, húðflögnun, flatar vökvafylltar blöðrur
- húðflögnun um allan líkamann
- bólgla í húðfellingum, þ.m.t. í nára
- blöðrur eða skemmdir sem líkjast blöðrum á húð
- bólgla eða kláði eingöngu á fótleggjum og fótum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig](#), sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Padcev

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið ekki leifar af innrennslislausninni til að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Padcev inniheldur

- Virka innihaldsefnið er enfortúmab vedótín.
- Eitt 20 mg hettuglas af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 20 mg af enfortúmab vedótíni
- Eitt 30 mg hettuglas af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 30 mg af enfortúmab vedótíni
- Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 10 mg af enfortúmab vedótíni.

Önnur innihaldsefni eru histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, trehalósadífíhýdrat og pólýsorbat 20

Lýsing á útliti Padcev og pakkningastærðir

Padcev stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft. Padcev er í öskju sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

Blöndun í stakskammta hettuglasi

1. Fylgið verklagsreglum um rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.
2. Vinnið með viðeigandi smitgát við blöndun og undirbúning skammtalausna.
3. Reiknið út ráðlagðan skammt byggt á þyngd sjúklings til að ákvarða fjölda og styrkleika (20 mg eða 30 mg) þeirra hettuglása sem þarf.
4. Blandið hvert hettuglas með eftirfarandi hætti og beinið sæfða vatninu fyrir stungulyf á vegg hettuglassins ef hægt er, en ekki beint á frostþurrkaða duftið:
 - a. 20 mg hettuglas: Bætið við 2,3 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf sem gefur 10 mg/ml af enfortúmab vedótíni.
 - b. 30 mg hettuglas: Bætið við 3,3 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf sem gefur 10 mg/ml af enfortúmab vedótíni.
5. Snúið hverju hettuglasi hægt í hringi þar til innihaldið er alveg uppleyst. Látið blandaða hettuglasið/-glösin standa í a.m.k. 1 mínútu þar til allar loftbólur eru horfnar. Ekki má hrista hettuglasið.
6. Skoðið lausnina fyrir notkun og athugið hvort agnir séu í henni eða hvort litur sé óeðlilegur. Blandaða lausnin á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi, litlaus til ljósgul og laus við sýnilegar agnir. Fargið öllum hettuglösum með sýnilegar agnir eða ef litur er óeðlilegur.

Þynning í innrennslispoka

7. Dragið útreiknað magn af blandaðri lausn upp úr hettuglasinu/-glösunum og færið yfir í innrennslispoka.
8. Þynnið enfortúmab vedótín með 50 mg/ml dextrósalausn (5%), 9 mg/ml natríumklóríðlausn eða Ringer-laktatlausn (0,9%). Stærð innrennslispokans á leyfa nægjanlegan leysi til að ná lokastyrknum 0,3 mg/ml til 4 mg/ml af enfortúmab vedótíni.

Þynnt skammtalausn af enfortúmab vedótíni er má nota með innrennslispoka sem eru gerðir úr pólývínýlklóríði (PVC), etýlvínýl asetati, pólýólefíni eins og pólýprópýlen (PP) eða IV glösum úr pólýetýleni (PE), glýkól breyttum pólýetýlen tereftalötum, og innrennslisettum sem eru gerð úr PVC með annaðhvort mýkiefni (bis(2-etylhexýl) þalati (DEHP) eða tris (2-etylhexýl) trímellítati (TOTM)), PE og með síuhimnum (opstærð: 0,2 – 1,2 µm) samsettum úr pólýetersúlfóni, pólývínýlídendíflúoríði eða blönduðum sellulósaesterum.

9. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokanum gætilega. Ekki má hrista pokann.
10. Skoðið innrennslispokann með tilliti til agna eða óeðlilegs litar fyrir notkun. Blandaða lausnin á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi, litlaus til ljósgul og laus við sýnilegar agnir. Ekki má nota innrennslispokann ef vart verður við agnir eða ef litur er óeðlilegur.
11. Fargið ónotuðu innihaldi sem kann að vera eftir í stakskammta hettuglösum.

Lyfjagjöf

12. Gefið innrennslið á 30 mínútum um bláæðalegg. Gefið ekki með hraðri inndælingu í bláæð (push/bolus).

Enginn ósamrýmanleiki hefur fundist með lokuðum kerfisflutningsbúnaði sem samanstendur af akrýlnitríl bútaðien stýreni (ABS), akrýl, virku koli, etýlen própýlen díen einliðum, metakrýlati ABS,

pólýkARBónati, pólýísópreni, pólýoxýmetylen, PP, kísil, ryðfríu stáli, hitapjállu teygju fyrir blandaða lausn.

13. Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennisslöngu.
14. Ráðlagt er að nota slöngsúu eða sprautusúur (opstærð; 0,2-12 µm, ráðlögð efni: pólýetersúlfón, pólývínýlíðendíflúoríð, blandaðir sellulósaesterar).

Förgun

Padcev er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.