

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

- ▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Padcev 20 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Padcev 30 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Padcev 20 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 20 mg enfortumabvedotiini.

Padcev 30 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 30 mg enfortumabvedotiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg enfortumabvedotiini.

Enfortumabvedotiin koosneb täielikult inimese IgG1-kapa antikehast, mis on proteaasiga lõhustatava maleimidokaproülvaliini-tsitruilliini linkeri abil konjugeeritud mikrotuubuleid lõhustava aine monometüülauristiin E-ga (MMAE).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Padcev, kombinatsioonis pembrolizumabiga, on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse vähi esmaavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellele sobib plaatinat sisaldav keemiaravi.

Padcev monoteraapiana on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse vähi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on varem ravitud plaatinat sisaldava keemiaraviga ja programmeeritud rakusurma retseptor-1 või programmeeritud rakusurma-ligand 1 inhibiitoriga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Padcevigaga võib alustada ainult vähiravi kasutamises kogenud arst ja see peab toimuma tema järelevalve all. Enne ravi alustamist tuleb veenduda hea veenitee olemasolus (vt lõik 4.4).

Annustamine

Enfortumabvedotiini soovitatav annus monoterapiana on 1,25 mg/kg (patsientidel kehakaaluga ≥ 100 kg maksimaalselt kuni 125 mg), mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Manustamisel kombinatsioonis pembrolizumabiga on enfortumabvedotiini soovitatav annus 1,25 mg/kg (patsientidel kehakaaluga ≥ 100 kg maksimaalselt kuni 125 mg), mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3-nädalase (21-päevane) tsükli 1. ja 8. päeval kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Pembrolizumabi soovitatav annus on kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Patsientidele tuleb manustada pembrolizumabi pärast enfortumabvedotiini, kui neid manustatakse samal päeval. Pembrolizumabi täiendavalt annustamise teavet vaadake pembrolizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. Enfortumabvedotiini soovitatavad annuse vähendamised kõrvaltoimete korral

	Annuse tase
Algannus	1,25 mg/kg kuni 125 mg
Annuse esimene vähendamine	1,0 mg/kg kuni 100 mg
Annuse teine vähendamine	0,75 mg/kg kuni 75 mg
Annuse kolmas vähendamine	0,5 mg/kg kuni 50 mg

Annuse muutmine

Tabel 2. Enfortumabvedotiini annustamise katkestamine, vähendamine ja lõpetamine paikselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse vähiga patsientidel

Kõrvaltoime	Raskus*	Annuse muutmine*
Nahareaktsioonid	Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) või bulloosete kahjustuste kahtlus	Katkestada kohe ja suunata eriarsti juurde.
	Kinnitust leidnud Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs, 4. aste või 3. astme kordumine	Lõpetada ravi lõplikult.
	2. astme halvenemine 2. aste palavikuga 3. aste	- Katkestada kuni taandub $\leq$ 1. astmeni - Kaaluda suunamist eriarsti juurde

		Jätkata samal annusetasemel või kaaluda annuse vähendamist ühe taseme võrra (vt tabel 1)
Hüperglükeemia	Vere glükoosisisaldus > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	- Katkestada kuni vere glükoosisisalduse suurenemine on taandunud tasemeni $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) - Jätkata ravi samal annusetasemel
Pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)	2. aste	Katkestada kuni vähenemiseni ≤ 1. astmeni, seejärel jätkata samal annusetasemel või kaaluda annuse vähendamist ühe taseme võrra (vt tabel 1)
	≥ 3 . aste	Lõpetada ravi lõplikult.
Perifeerne neuropaatia	2. aste	- Katkestada kuni vähenemiseni ≤ 1. astmeni - Esmakordsel esinemisel jätkata ravi samal annusetasemel - Kordumisel katkestada kuni vähenemiseni ≤ 1. astmeni ja jätkata siis ravi ühe võrra madalamal annusetasemel (vt tabel 1)
	≥ 3 . aste	Lõpetada ravi lõplikult.

* Toksilisust hinnati National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, NCI-CTCAE v5.0 (kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite versiooni 5.0, NCI-CTCAE v5.0) järgi, mille kohaselt 1. aste on kerge, 2. aste on mõõdukas, 3. aste on raske ja 4. aste on eluohtlik.

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge [kreatiniini kliirens (CrCL) > 60...90 ml/min], mõõduka (CrCL 30...60 ml/min) või raske (CrCL 15...30 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Enfortumabvedotiini kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (CrCL < 15 ml/min) ei ole hinnatud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega [üldbilirubiinisaldus 1 kuni $1,5 \times$ normi ülempiirist ja ükskõik milline ASAT-i aktiivsus või üldbilirubiinisaldus $\leq$ normi ülempiirist ja ASAT-i aktiivsus > normi ülempiirist] pole annuse kohandamine vajalik. Enfortumabvedotiini kasutamist on hinnatud ainult piiratud arvul mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel. Maksakahjustus suurendab eeldatavasti MMAE (tsütotoksiline ravim) süsteemset ekspositsiooni; seetõttu tuleb patsiente

võimalike kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida. Andmeid mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide kohta on vähe, seega ei saa anda konkreetseid annustamissoovitusi (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub enfortumabvedotiini asjakohane kasutus lastel paikselts kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse vähi näidustusel.

Manustamisviis

Padcev on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Soovitatav annus tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Enfortumabvedotiini ei tohi manustada intravenoosse kiirinfusioonina ega boolussüstina.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Nahareaktsioonid

Enfortumabvedotiini kasutamisel tekib nahareaktsioone, sest enfortumabvedotiin seondub nahas ekspresseeruva nektiin-4-ga. Palavik ja gripilaadsed sümptomid võivad olla esimene märk raskest nahareaktsioonist ja selle ilmnemisel tuleb patsiente jälgida.

Enfortumabvedotiini kasutamisel on esinenud kergeid kuni mõõdukaid nahareaktsioone, valdavalt makulopapulooset löövet. Nahareaktsioonide esinemissagedus oli kõrgem enfortumabvedotiini kasutamisel kombinatsioonis pembrolizumabiga võrreldes enfortumabvedotiini monoteerapiaga (vt lõik 4.8). Enfortumabvedotiiniga ravitud patsientidel on esinenud ka raskeid kutaanseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud SJS ja TEN, mis on surmaga lõppenud, valdavalt esimese ravitsükli jooksul.

Patsiente tuleb jälgida alates esimesest tsüklist ja kogu ravi jooksul nahareaktsioonide suhtes. Kergete kuni mõõdukate nahareaktsioonide korral võib kaaluda sobivat ravi, näiteks paiksete kortikosteroidide ja antihistamiinsete ainetega. Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi või bulloosete kahjustuste kahtluse korral tuleb ravi kohe katkestada ja suunata patsient eriarsti juurde; histoloogiline kinnitus, sealhulgas mitme biopsia kaalumine on varajase äratundmise jaoks kriitilise tähtsusega, kuna diagnoos ja sekkumine võivad prognoosi parandada. Kinnitust leidnud Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi või 4. astme või korduvate 3. astme nahareaktsioonide korral tuleb ravi lõplikult lõpetada. Kui 2. astme nahareaktsioonid halvenevad, 2. aste on koos palavikuga või on 3. aste, tuleb ravi katkestada kuni nende vähenemiseni $\leq$ 1. astmeni ja kaaluda suunamist eriarsti juurde. Ravi tuleb jätkata samal annusetasemel või kaaluda annuse vähendamist ühe taseme võrra (vt lõik 4.2).

Pneumoniit/interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

Enfortumabvedotiiniga ravitud patsientidel on esinenud rasket, eluohtlikku või surmaga lõppenud pneumoniiti / interstitsiaalset kopsuhaigust (ILD). Pneumoniidi/interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus oli kõrgem enfortumabvedotiini kasutamisel kombinatsioonis pembrolizumabiga võrreldes enfortumabvedotiini monoterapiaga (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida pneumoniidile / interstitsiaalsele kopsuhaigusele (ILD) viitavate nähtude või sümptomite suhtes, nagu hüpoksia, köha, düspnoe või interstitsiaalsed infiltraadid röntgenuuringul. ≥ 2 . astme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (nt algannus 1...2 mg/kg/ööpäevas prednisooni või samaväärne annus, millele järgneb annuse vähendamine). 2. astme pneumoniidi / interstitsiaalse kopsuhaiguse (ILD) korral tuleb ravi Padceviga katkestada ja kaaluda annuse vähendamist. ≥ 3 . astme pneumoniidi / interstitsiaalse kopsuhaiguse (ILD) korral tuleb ravi Padceviga lõplikult lõpetada (vt lõik 4.2).

Hüperglükeemia

Enfortumabvedotiiniga ravitud patsientidel on esinenud hüperglükeemiat ja diabeetilist ketoatsidoosi, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumeid, nii olemasoleva suhkurtõvega kui ka ilma olemasoleva suhkurtõveta patsientidel (vt lõik 4.8). Hüperglükeemiat tekkis sagedamini olemasoleva hüperglükeemiaga või kõrge kehamassiindeksiga ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) patsientidel. Patsiendid, kellel oli ravieelne HbA1c $\geq 8\%$, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Suhkurtõve või hüperglükeemia tekkimise riskiga patsientidel tuleb kontrollida vere glükoosisisaldust enne annustamist ja perioodiliselt kogu ravikuuri ajal olenevalt kliinilisest näidustusest. Kui vere glükoosisisaldus tõuseb $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), tuleb ravi Padceviga katkestada kuni vere glükoosisisalduse langemiseni $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) ja määrata sobiv ravi (vt lõik 4.2).

Tõsised infektsioonid

Padceviga ravitud patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest, nagu sepsis (sh surmaga lõppenud). Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida võimalike tõsiste infektsioonide tekke suhtes.

Perifeerne neuropaatia

Enfortumabvedotiini kasutamisel on esinenud perifeerset neuropaatiat, valdavalt perifeerset sensoorset neuropaatiat, sealhulgas ≥ 3 . astme reaktsioone (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel oli olemasolev ≥ 2 . astme perifeerne neuropaatia, jäeti kliinilistest uuringutest välja. Patsiente tuleb jälgida perifeerse neuropaatia tekkimise või süvenemise sümptomite suhtes, sest neil patsientidel võib osutuda vajalikuks ravi enfortumabvedotiiniga edasi lükata, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 1). 3. või kõrgema astme perifeerse neuropaatia tekkimisel tuleb ravi Padceviga lõplikult lõpetada (vt lõik 4.2).

Silmakahjustused

Enfortumabvedotiiniga ravitud patsientidel on esinenud silmakahjustusi, valdavalt silmade kuivust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida silmakahjustuste suhtes. Kui silmadega seotud sümptomid ei kao või süvenevad, tuleb kaaluda kunstlike pisarate kasutamist silmade kuivuse ennetamiseks ning suunata patsient oftalmoloogilisele hindamisele.

Ekstrasatsioon infusioonikohal

Pärast enfortumabvedotiini manustamist on ekstrasatsiooni korral täheldatud naha ja pehmete kudede kahjustusi (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Padcevigaga tuleb veenduda hea veenitee olemasolus ja jälgida patsienti manustamise ajal võimaliku ekstrasatsiooni tekkimise suhtes infusioonikohal. Ekstrasatsiooni tekkimisel tuleb infusioon katkestada ja jälgida patsienti kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Toksiline toime embrüole-lootele ja rasestumisvastased vahendid

Rasedaid tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Fertiilses eas naistele tuleb soovitada teha rasedustest 7 päeva jooksul enne ravi alustamist enfortumabvedotiiniga ning kasutada ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enfortumabvedotiiniga ravitavalistel meestel tuleb soovitada mitte eostada last ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast Padcevi viimase annuse saamist.

Patsiendi teabepakett

Ravi määraja peab arutama patsiendiga Padcevigaga saadava ravi, sealhulgas koos pembrolizumabiga saadava kombinatsioonravi kaasnevaid riske patsiendile. Patsiendile tuleb väljastada koos iga retseptiga patsiendi infoleht ja patsiendikaart.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enfortumabvedotiiniga ei ole ametlikke ravimite koostoime uuringuid läbi viidud. Enfortumabvedotiini samaaegsel manustamisel CYP3A4 (substraadid) poolt metaboliseeritavate ravimitega kliiniliselt olulist riski farmakokineetiliste koostoimete tekkimiseks ei ole (vt lõik 5.2).

Muude ravimite mõju enfortumabvedotiinile

CYP3A4 inhibiitorid, substraadid või indutseerijad

Füsioloogial põhineva farmakokineetilise mudeli põhjal on prognoositud, et enfortumabvedotiini samaaegsel kasutamisel ketokonasooliga (nii P-gp kui ka tugev CYP3A inhibiitor) suurenevad eeldatavalt konjugeerimata monometüülauristatiin E C_{max} ja AUC kontsentratsioonid vähesel määral, kuid antikeha-ravimi konjugaadi kontsentratsioon jääb samaks. Samaaegsel ravimisel CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik. Samaaegselt tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt botsepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool) kasutavaid patsiente tuleb hoolikamalt jälgida toksilisuse nähtude suhtes.

Konjugeerimata monometüülauristatiin E eeldatavalt ei muuda selliste samaaegselt kasutatavate ravimite AUC-d, mis on CYP3A4 substraadid (nt midasolaam).

Tugevad CYP3A4 indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*]) võivad konjugeerimata monometüülauristatiin E kontsentratsiooni mõõdukalt vähendada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada teha rasedustest 7 päeva jooksul enne ravi alustamist. Fertiilses eas naistele tuleb soovitada kasutada ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enfortumabvedotiiniga ravitavalistel meestel tuleb soovitada mitte eostada last ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast Padcevi viimase annuse saamist.

Rasedus

Loomkatsete tulemuste põhjal võib Padcevi manustamine rasedatele kahjustada loodet. Embrüo-loote arengu uuringud emaste rottidega on näidanud, et enfortumabvedotiini intravenoossel manustamisel vähenes elujõuliste loodete arv ja pesakonna suurus ning suurenes varaste resorptsioonide arv (vt lõik 5.3). Padcevi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas enfortumabvedotiin eritub inimese rinnapiima. Riski rinnapiima saavatele imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Padcevigagi ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimast annust.

Fertiilsus

Rottide munanditele oli enfortumabvedotiini korduvate annuste manustamine toksiline ja see võib muuta isasloomade fertiilsust. Monometüülaauristatiin E-I on leitud aneugeenseid omadusi (vt lõik 5.3). Seetõttu on selle ravimiga ravitavalistel meestel soovitatav lasta enne ravi oma spermaproovid säilitamiseks külmutada. Andmed Padcevi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Padcev ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Enfortumabvedotiin monoteerapiana

Enfortumabvedotiini ohutust hinnati monoteerapiana 793 patsiendil, kes said vähemalt ühe annuse enfortumabvedotiini 1,25 mg/kg kahes 1. faasi uuringus (EV-101 ja EV-102), kolmes 2. faasi uuringus (EV-103, EV-201 ja EV-203) ja ühes 3. faasi uuringus (EV-301) (vt tabel 3). Patsiendid puutusid enfortumabvedotiiniga kokku mediaankestusega 4,7 kuud (vahemik: 0,3 kuni 55,7 kuud).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed enfortumabvedotiini kasutamisel olid alopeetsia (47,7%), söögiisu vähenemine (47,2%), väsimus (46,8%), kõhulahtisus (39,1%), perifeerne sensoorne neuropaatia (38,5%), iiveldus (37,8%), sügelus (33,4%), düsgeusia (30,4%), aneemia (29,1%), kehakaalu vähenemine (25,2%), makulopapuloosne lööve (23,6%), nahakuivus (21,8%), oksendamine (18,7%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (17%), hüperglükeemia, (14,9%), silmade kuivus (12,7%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (12,7%) ja lööve (11,6%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kõhulahtisus (2,1%) ja hüperglükeemia (2,1%). 21% patsientidest lõpetas kõrvaltoimete tõttu lõplikult ravi enfortumabvedotiiniga; kõige sagedam

annustamise lõpetamist põhjustanud kõrvaltoime ($\geq 2\%$) oli perifeerne sensoorne neuropaatia (4,8%). Annustamise katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid esines 62%-l patsientidest; kõige sagedamad ($\geq 2\%$) annustamise katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed olid perifeerne sensoorne neuropaatia (14,8%), väsimus (7,4%), makulopapuloosne lööve (4%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (3,4%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (3,2%), aneemia (3,2%), hüperglükeemia (3,2%), neutrofiilide arvu vähenemine (3%), kõhulahtisus (2,8%), lööve (2,4%) ja perifeerne motoorne neuropaatia (2,1%). 38% patsientidest vajas kõrvaltoime tõttu annuse vähendamist; kõige sagedamad ($\geq 2\%$) annuse vähendamist põhjustanud kõrvaltoimed olid perifeerne sensoorne neuropaatia (10,3%), väsimus (5,3%), makulopapuloosne lööve (4,2%) ja isu vähenemine (2,1%).

Enfortumabvedotiin kombinatsioonis pembrolizumabiga

Kui enfortumabvedotiini manustatakse kombinatsioonis pembrolizumabiga, vt pembrolizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet enne ravi alustamist.

Enfortumabvedotiini ohutust hinnati kombinatsioonis pembrolizumabiga 564 patsiendil, kes said vähemalt ühe annuse 1,25 mg/kg enfortumabvedotiini kombinatsioonis pembrolizumabiga ühes 2. faasi uuringus (EV-103) ja ühes 3. faasi uuringus (EV-302) (vt tabel 3). Patsientide eskpositsioon enfortumabvedotiiniga oli kombinatsioonis pembrolizumabiga mediaalse kestusega 9,4 kuud (vahemik: 0,3 kuni 34,4 kuud).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed enfortumabvedotiini kasutamisel kombinatsioonis pembrolizumabiga olid perifeerne sensoorne neuropaatia (53,4%), sügelus (41,1%), väsimus (40,4%), kõhulahtisus (39,2%), alopeetsia (38,5%), makulopapuloosne lööve (36%), kehakaalu vähenemine (36%), isu vähenemine (33,9%), iiveldus (28,4%), aneemia (25,7%), düsgeusia (24,3%), nahakuivus (18,1%),alaniinaminotransferaasi tõus (16,8%), hüperglükeemia (16,7%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (15,4%), silmakuivus (14,4%), oksendamine (13,3%), makulaarne lööve (11,3%), hüpotüreoidism (10,5%) ja neutroopenia (10,1%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kõhulahtisus (3%) ja pneumoniit (2,3%). Kolmkümmend kuus protsenti patsientidest lõpetasid püsivalt enfortumabvedotiini kasutamise kõrvaltoimete tõttu; kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), mis põhjustasid ravi lõpetamist, olid perifeerne sensoorne neuropaatia (12,2%) ja makulopapuloosne lööve (2%).

Enfortumabvedotiini annustamise katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed esinesid 72%-l patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), mis põhjustasid annustamise katkestamist, olid perifeerne sensoorne neuropaatia (17%), makulopapuloosne lööve (6,9%), kõhulahtisus (4,8%), väsimus (3,7%), pneumoniit (3,7%), hüperglükeemia (3,4%), neutroopenia (3,2%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (3%), sügelus (2,3%) ja aneemia (2%).

Enfortumabvedotiini annuse vähendamist põhjustanud kõrvaltoimed esinesid 42,4%-l patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), mis põhjustasid annuse vähendamist, olid perifeerne sensoorne neuropaatia (9,9%), makulopapuloosne lööve (6,4%), väsimus (3,2%), kõhulahtisus (2,3%) ja neutroopenia (2,1%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Enfortumabvedotiini monoterapiaplane või kombinatsioonis pembrolizumabiga kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed on loetletud selles lõigus esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$)

kuni < 1/10); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni < 1/100); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1/1 000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed enfortumabvedotiiniga ravitud patsientidel

	Monoteraapia	Kombinatsioonis pembrolizumabiga
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Sage	Sepsis	Sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Aneemia	Aneemia
Teadmata ¹	Neutropeenია, febriline neutropeenია, neutrofiilide arvu vähenemine	Neutropeenია, febriline neutropeenია, neutrofiilide arvu vähenemine
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage		Hüpötüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	Hüperglükeemia, isu vähenemine	Hüperglükeemia, isu vähenemine
Teadmata ¹	Diabeetiline ketoatsidoos	Diabeetiline ketoatsidoos
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia	Perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia
Sage	Perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, paresteesia, hüpoesteesia, kõnnaku häired, lihasnõrkus	Perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, paresteesia, hüpoesteesia, kõnnaku häired, lihasnõrkus
Aeg-ajalt	Demüeliniseeriv polüneuropaatia, polüneuropaatia, neurotoksilisus, motoorne funktsioonihäire, düsesteesia, lihasatroofia, neuralgia, peroneaalnärvi halvatus, tundlikkuse kadumine, kõrvetustunne nahal, kõrvetustunne	Neurotoksilisus, düsesteesia, <i>myasthenia gravis</i> , neuralgia, peroneaalnärvi halvatus, kõrvetustunne nahal
Silma kahjustused		
Väga sage	Silmakuivus	Silmakuivus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage		Pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus ²
Sage	Pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus ²	
Seedetrakti häired		
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Alopeetsia, sügelus, lööve, makulopapuloosne lööve, nahakuivus	Alopeetsia, sügelus, lööve, makulopapuloosne lööve, nahakuivus, makulaarne lööve
Sage	Ravimilööve, naha koorumine, konjunktiviit, bulloosne dermatiit, vill, stomatiit, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, ekseem,	Lööve, naha koorumine, konjunktiviit, bulloosne dermatiit, vill, stomatiit, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, ekseem, erüteem,

	erüteem, erütematoosne lööve, makulaarne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve, villiline lööve	erütematoosne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve, villiline lööve, multiformne erüteem, dermatiit
Aeg-ajalt	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, multiformne erüteem, eksfoliatiivne lööve, pemfigoid, lööve, makulovesikulaarne lööve, dermatiit, allergiline dermatiit, kontaktdermatiit, haudumus, nahaärritus, staasdermatiit, verivill	Ravimilööve, generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, eksfoliatiivne lööve, pemfigoid, kontaktdermatiit, haudumus, nahaärritus, staasdermatiit
Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, naha hüperpigmentatsioon, naha värvi muutus, pigmentatsioonihäired, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermaalne nekroos, sümmeetriline ravimiga seotud vastastikku kokkupuutuvate pindade ja painutuspindade eksanteem	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, naha hüperpigmentatsioon, naha värvi muutus, pigmentatsioonihäired, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermaalne nekroos, sümmeetriline ravimiga seotud vastastikku kokkupuutuvate pindade ja painutuspindade eksanteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Sage		Müosiit e lihasepõletik
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Väsimus	Väsimus
Sage	Ekstrasvasatsioon infusioonikohal	Ekstrasvasatsioon infusioonikohal
Uuringud		
Väga sage	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu vähenemine	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu vähenemine
Sage		Lipaasi aktiivsuse tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Sage	Infusiooniga seotud reaktsioonid	Infusiooniga seotud reaktsioonid

¹ Ülemaailmsete turuletulekujärgsete kogemuste põhjal.

² Kaasa arvatud: äge respiratoorse distressi sündroom, autoimmuunne kopsuhaigus, immuunvahendatud kopsuhaigus, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsude hägusus, organiseeruv kopsupõletik, kopsupõletik, kopsufibroos, kopsutoksilisus ja sarkoidoos.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Kokku 697 patsiendil testiti immunogeensusust enfortumabvedotiini 1,25 mg/kg suhtes monoteerapiaga; 16 patsienti olid ravieelselt kinnitatult ravimivastaste antikehade (ADA) suhtes positiivsed ning ravieelselt negatiivsetest (N = 681) olid kokku 24 (3,5%) positiivsed pärast ravi alustamist.

Kokku 490 patsiendil uuriti immunogeensusust enfortumabvedotiini vastu pärast enfortumabvedotiini kombinatsioonis pembrolizumabiga; 24 patsiendil kinnitati ravi alguses positiivsus ADA suhtes ja patsientide hulgas, kes olid ravi alguses negatiivsed (N = 466), olid kokku 14 (3%) pärast ravi algust positiivsed. Raviga tekkinud enfortumabvedotiinivastaste antikehade tekke esinemissagedus oli kooskõlas hindamisel pärast enfortumabvedotiini manustamist monoteerapiaga ja kombinatsioonis pembrolizumabiga.

Kuna Padcevi-vastaste antikehadega patsiente oli vähe, ei saa immunogeensuse potentsiaalse mõju kohta efektiivsusele, ohutusele ega farmakokineetikale järeldusi teha.

Nahareaktsioonid

Enfortumabvedotiini monoteraapiana kliinilistes uuringutes tekkis nahareaktsioone 57%-l (452) 793 patsiendist, keda raviti enfortumabvedotiiniga 1,25 mg/kg. Raskeid (3. või 4. aste) nahareaktsioone tekkis 14%-l (108) patsientidest ja enamik neist reaktsioonidest olid makulopapulaarsed lööbed, stomatiit, erütematoossed lööbed, lööbed või ravimilööbed. Mediaanne aeg raskete nahareaktsioonide tekkimiseni oli 0,7 kuud (vahemik: 0,1 kuni 8,2 kuud). Raskeid nahareaktsioone tekkis 4,3%-l (34) patsientidest. Patsientidest, kellel esinesid nahareaktsioonid ja kellel olid andmed taandumise kohta (N = 366), oli viimase hindamise ajal 61%-l täielik taandumine, 24%-l oli osaline paranemine ja 15%-l ei olnud paranemist. 39% patsientide hulgast, kellel olid viimasel hindamisel jääknahareaktsioonid, olid 38%-l ≥ 2 . astme kõrvaltoimed.

Enfortumabvedotiini kliiniliste uuringutes kombinatsioonis pembrolizumabiga esinesid nahareaktsioonid 70%-l (392) 564 patsiendist ja enamik nendest nahareaktsioonidest hõlmasid makulopapulooset löövet, makulaarset löövet ja papulooset löövet. Rasked (3. või 4. astme) nahareaktsioonid esinesid 17%-l (97) patsientidest (3. aste: 16%, 4. aste: 1%). Mediaanne aeg raskete nahareaktsioonide alguseni oli 1,7 kuud (vahemik: 0,1 kuni 17,2 kuud). Patsientidest, kellel esinesid nahareaktsioonid (N = 391), oli viimase hindamise ajal 59%-l täielik taandumine, 30%-l oli osaline paranemine ja 10%-l ei olnud paranemist. 41% patsientide hulgast, kellel olid viimasel hindamisel jääknahareaktsioonid, olid 27%-l ≥ 2 . astme kõrvaltoimed.

Pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus

Enfortumabvedotiini monoteraapiana kliinilistes uuringutes esines pneumoniiti/ILD-d 26-l (3,3%) enfortumabvedotiini annusega 1,25 mg/kg ravitud 793 patsiendist. Vähem kui 1%-l patsientidest tekkis raske (3. või 4. astme) pneumoniit/ILD (3. aste: 0,5%, 4. aste: 0,3%). Pneumoniit/ILD viis enfortumabvedotiini kasutamise lõpetamiseni 0,5%-l patsientidest. Pneumoniidi/ILD tõttu surmajuhtumeid ei esinenud. Mediaanne aeg mis tahes raskusastme pneumoniidi/ILD tekkimiseni oli 2,7 kuud (vahemik: 0,68 kuni 6,0 kuud) ja mediaanne kestus oli 1,6 kuud (vahemik: 0,1 kuni 43,0 kuud). 26 patsiendist, kellel esines pneumoniit/ILD, lahenesid sümptomid 8 patsiendil (30,8%).

Enfortumabvedotiini kliinilistes uuringutes kombinatsioonis pembrolizumabiga esines pneumoniit/ILD 58-l (10,3%) 564 patsiendist. Raske (3. või 4. astme) pneumoniit/ILD esines 20 patsiendil (3. aste: 3,0%, 4. aste: 0,5%). Pneumoniidi/ILD tõttu lõpetati enfortumabvedotiini kasutamine 2,1%-l patsientidest. Kahel patsiendil esines surmaga lõppenud pneumoniit/ILD. Mediaanne aeg mis tahes raskusastmega pneumoniidi/ILD alguseni oli 4 kuud (vahemik: 0,3 kuni 26,2 kuud).

Hüperglükeemia

Enfortumabvedotiini monoteraapiana kliinilistes uuringutes tekkis hüperglükeemiat (vere glükoosisisaldus $> 13,9$ mmol/l) 17%-l (133) 793 patsiendist, keda raviti enfortumabvedotiiniga 1,25 mg/kg. Raskeid hüperglükeemia nähte esines 2,5%-l patsientidest, 7%-l patsientidest tekkis raske (3. või 4. astme) hüperglükeemia ja 0,3%-l patsientidest olid surmaga lõppenud juhud, ühel juhul hüperglükeemia ja teisel diabeetiline ketoatsidoos. Kõrgema kehamassiindeksiga ja kõrgema ravieelse hemoglobiin-A1C (HbA1c) sisaldusega patsientidel 3. kuni 4. astme hüperglükeemia esinemissagedus järjest suurenes. Mediaanaeg hüperglükeemia tekkimiseni oli 0,5 kuud (vahemik: 0 kuni 20,3). Patsientidest, kellel esines hüperglükeemia ja kellel olid andmed taandumise kohta (N = 106), oli

viimase hindamise ajal 66%-l täielik taandumine, 19%-l oli osaline paranemine ja 15%-l ei olnud paranemist. 34% patsientide hulgast, kellel olid viimasel hindamisel jääkhüperglükeemiat, olid 64%-l ≥ 2 . astme kõrvaltoimed.

Perifeerne neuropaatia

Enfortumabvedotiini monoteraapiana kliinilistes uuringutes tekkis perifeerset neuropaatiat 53%-l (422) 793 patsiendist, keda raviti enfortumabvedotiiniga 1,25 mg/kg. 5%-l patsientidest tekkis raske (3. või 4. aste) perifeerne neuropaatia, sealhulgas sensoorsed ja motoorsed nähud. Mediaanaeg ≥ 2 . astme perifeerse neuropaatia tekkimiseni oli 5 kuud (vahemik: 0,1 kuni 20,2). Patsientidest, kellel esines neuropaatia ja kellel olid andmed taandumise kohta (N = 340), oli viimase hindamise ajal 14%-l täielik taandumine, 46%-l oli osaline paranemine ja 41%-l ei olnud paranemist. 86% patsientide hulgast, kellel olid viimasel hindamisel jääkneuropaatiat, olid 51%-l ≥ 2 . astme kõrvaltoimed.

Silmakahjustused

Enfortumabvedotiini monoteraapiana kliinilistes uuringutes tekkis 30%-l patsientidest ravi ajal enfortumabvedotiiniga 1,25 mg/kg silmade kuivus. Ravi katkestati silmade kuivuse tõttu 1,5%-l patsientidest ja 0,1% patsientidest lõpetas silmade kuivuse tõttu lõplikult ravi. Rasket (3. astme) silmade kuivust esines ainult 3 patsiendil (0,4%). Mediaanaeg silmade kuivuse tekkimiseni oli 1,7 kuud (vahemik: 0 kuni 30,6 kuud).

Erirühmad

Eakad

Enfortumabvedotiini kasutamist kombinatsioonis pembrolizumabiga uuriti 173 patsiendil vanuses < 65 aastat ja 391 patsiendil vanuses ≥ 65 aastat. Üldjuhul olid kõrvalnähtude sagedused kõrgemad patsientidel vanuses ≥ 65 aastat võrreldes patsientidega vanuses < 65 aastat, eriti tõsiste kõrvalnähtude (vastavalt 56,3% ja 35,3%) ja ≥ 3 . astme sündmuste puhul (vastavalt 80,3% ja 64,2%) sarnaselt keemiaravi võrdlusega tehtud tähelepanekutele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Enfortumabvedotiini üleannustamisele teadaolev antidoot puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes ja manustada vajadusel toetavat ravi, võttes arvesse poolväärtusaega 3,6 päeva (antikeha-ravimi konjugaat) ja 2,6 päeva (monometüülaauristiin E).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, teised kasvajakavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FX13

Toimemehhanism

Enfortumabvedotiin on antikeha-ravimi konjugaat, mille märklauaks on uroteliaalse vähi rakkude pinnal asuv adhesioonivalk nektiin-4. See koosneb täielikult inimese IgG1-kapa antikehast, mis on konjugeeritud mikrotoubuleid lõhustava aine monometüülauristatiin E-ga proteaasiga lõhustatava maleimidokaproülvaliini-tsitrulliini linkeri abil. Mittekliiniliste andmete põhjal tuleneb enfortumabvedotiini vähivastane aktiivsus antikeha-ravimi konjugaadi seondumisest nektiin-4 ekspresseerivatele rakkudele, mille järel antikeha-ravimi konjugaadi ja nektiin-4 kompleks siseneb ja monometüülauristatiin E vabaneb proteolüütilise lõhustumise kaudu. Monometüülauristatiin E vabanemine lõhub rakus mikrotoorukete võrgustiku, mis järgnevalt kutsub esile rakutsükli seiskumise, apoptoosi ning immunogeense rakusurma. Monometüülauristatiin E vabanemine rakkudest, millele enfortumabvedotiin on suunatud, võib difundeeruda lähedal asuvatesse nektiin-4 vähem ekspresseerivatesse rakkudesse, mis põhjustab tsütotoksilise rakusurma. Enfortumabvedotiini kombinatsioon PD-1 inhibiitoritega põhjustab võimendunud kasvajakavast aktiivsust, mis on kooskõlas monometüülauristatiin E indutseeritud rakulise tsütotoksilisuse ja immunogeense rakusurma indutseerimise ning immuunfunktsiooni PD-1 inhibeerimise teel suurendamise üksteist täiendavate mehhanismidega.

Südame elektrofüsioloogia

Soovitava annuse 1,25 mg/kg kasutamisel ei pikendanud enfortumabvedotiin keskmist QTc-intervalli kliiniliselt olulisel määral, võttes aluseks EKG andmed kaugelearenenud uroteliaalse vähiga patsientide uuringust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Enfortumabvedotiin kombinatsioonis pembrolizumabiga

Eelnevalt ravimata paikselt kaugelearenenud või metastaatiline uroteliaalne vähk

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Padcevi efektiivsust kombinatsioonis pembrolizumabiga hinnati uuringus EV-302 (KEYNOTE-A39), avatud, randomiseeritud, 3. faasi, mitmekeskuselises uuringus, milles kaasati 886 lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse vähiga patsienti, kes ei saanud mitteresetseeritava või metastaatilise haiguse eelnevat süsteemset ravi. Uuringusse kaasati patsiendid, kes said neoadjuvantset keemiaravi või adjuvantset keemiaravi pärast tsüstektomiat, kui haigus kordus > 12 kuud alates ravi lõpetamisest. Patsientidele loeti ravi tsisplatiiniga sobimatuks, kui nad vastasid vähemalt ühele järgmistest kriteeriumitest: glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) 30–59 ml/min, Ida Onkoloogia Koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi jõudluse staatus ≥ 2 , kuulmislangus ≥ 2 või New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (NYHA) klassifikatsiooni järgi III klassi südamepuudulikkus.

Patsiendid randomiseeriti 1 : 1, et saada kas enfortumabvedotiini kombinatsioonis pembrolizumabiga (A-rühm) või gemtsitabiini ja platiinat sisaldavat keemiaravi (tsisplatiin või karboplatiin) (B-rühm). Patsiendid ravirühmas A said enfortumabvedotiini 1,25 mg/kg intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval, millele järgnes pembrolizumab 200 mg 21-päevase tsükli 1. päeval ligikaudu 30 minutit pärast enfortumabvedotiini. Patsiendid ravirühmas B said gemtsitabiini 1 000 mg/m², mis manustati 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval tsisplatiiniga 70 mg/m² või karboplatiiniga (AUC = 4,5 või 5 mg/ml/min vastavalt kohalikele juhistele), mis manustati 21-päevase tsükli 1. päeval. Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni

või maksimaalse ravitsükli arvu täitumiseni (keemiaravi, 6 tsükli; pembrolizumab, 35 tsükli; enfortumabvedotiin, maksimaalset arvu ei ole määratud).

Gemtsitabiini ja platiinapõhise keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidel lubati saada säilitusravina immuunravi (nt avelumab). Randomiseerimine stratifitseeriti tsisplatiini sobivuse (sobiv või sobimatu), PD-L1 ekspressiooni ($CPS \geq 10$ versus $CPS < 10$) ja maksa metastaaside olemasolu (olemas või puudusid) alusel. PD-L1 ekspressiooni määrati PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-i komplektiga.

Patsiendid välistati uuringust, kui neil olid aktiivsed kesknärvisüsteemi metastaasid, samaaegne sensoorne või motoorne neuropaatia ≥ 2 . astmega, kontrollimatu diabeet määratletuna kui hemoglobiin A1C ($HbA1c$) $\geq 8\%$ või $HbA1c \geq 7\%$ seotud diabeedi sümptomitega, autoimmuunhaigus või haigusseisund, mille tõttu vajati immunosupressiooni, pneumooniit või interstitsiaalse kopsuhaiguse muud vormid.

Mediaanne vanus oli 69 aastat (vahemik: 22–91); 77% olid mehed ning enamik olid euroopiidsed (67%) või asiaadid (22%). Patsientidel oli ECOG-süsteemi järgi üldseisund 0 (49%), 1 (47%) või 2 (3%). Neljakümne seitsmel protsendil patsientidest oli dokumenteeritud ravi alguse $HbA1c < 5,7\%$. Ravi alguses oli 95%-l patsientidest metastaatiline uroteliaalne vähk ja 5%-l patsientidest oli mitteresetseeritav uroteliaalne vähk. Seitsmekümne kahel protsendil patsientidest oli vistseraalne metastaas ravi alguses, sh 22% maksa metastaasidega. Kaheksakümne viiel protsendil patsientidest oli uroteliaalse kartsinoomi (urothelial carcinoma, UC) histoloogia, 6%-l oli UC-segatüüpi lamerakujuline diferentseerumine ja 2%-l olid muud UC-segatüüpi histoloogilised variandid. Nelikümmend kuus protsenti patsientidest ei saanud kasutada tsisplatiini ja 54% said kasutada tsisplatiini randomiseerimise ajal. 877 analüüsitud patsiendist, kellelt oli saadaval koeproov PD-L1 ekspressiooni hindamiseks, olid 58%-l patsientidest kasvajakasvajad, millel oli PD-L1 ekspresseeritud tasemel $CPS \geq 10$, ja 42%-l olid kasvajakasvajad, millel PD-L1 oli ekspresseeritud tasemel $CPS < 10$. Mediaanne järelkontrolli aeg selle uuringu puhul oli 17,3 kuud (vahemik: 0,3–37,2).

Efektiivsuse primaarsed mõõdud olid üldine elulemus (*Overall Survival*, OS) ja progressioonivaba elulemus (*Progression Free Survival*, PFS), mida hinnati BICR-i alusel, kasutades RECIST v1.1. Efektiivsuse sekundaarsed mõõdud hõlmasid objektiivse ravivastuse sagedust (*Objective Response Rate*, ORR), mida hinnati BICR-i alusel, kasutades RECIST v1.1.

Uuring näitas üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse ja objektiivse ravivastuse sageduse (ORR) statistiliselt olulist paranemist patsientide puhul, kes randomiseeriti enfortumabvedotiinile kombinatsioonis pembrolizumabiga võrreldes gemtsitabiini ja platiinat sisaldava keemiaraviga.

Tabelis 4 joonisel 1 ja 2 on esitatud kokkuvõtlikult EV-302 efektiivsuse tulemused.

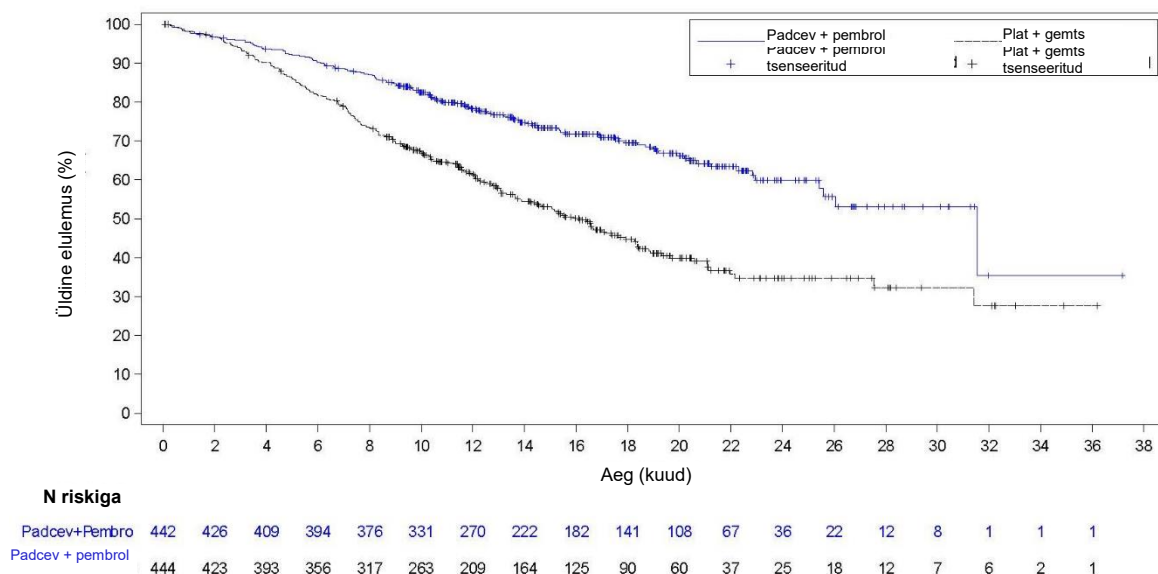
Tabel 4. Efektiivsuse tulemused EV-302-s

Tulemusnäitaja	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemtsitabiin + plaatina n = 444
Üldine elulemus		
Juhtudega patsientide arv (%)	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediaan, kuudes (95% usaldusvahemik) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Riskitiheduste suhe ^b (95% usaldusvahemik)	0,468 (0,376; 0,582)	
2-poolne p-väärtus ^c	< 0,00001	
Progressioonivaba elulemus ^d		
Juhtudega patsientide arv (%)	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediaan, kuudes (95% usaldusvahemik) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Riskitiheduste suhe ^b (95% usaldusvahemik)	0,450 (0,377; 0,538)	
2-poolne p-väärtus ^c	< 0,00001	
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus (täielik + osaline ravivastus) ^{d,f}		
Kinnitatud ORR (%) (95% usaldusvahemik) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
2-poolne p-väärtus ^g	< 0,00001	
Ravivastuse kestused ^{d,f}		
Mediaan, kuudes (95% usaldusvahemik) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

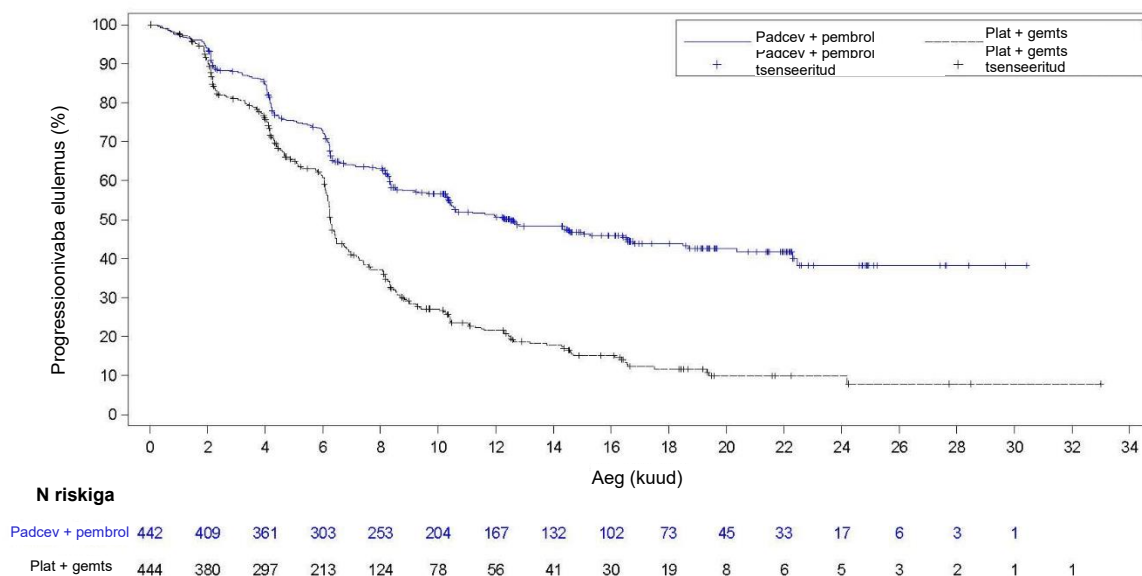
NR = saavutamata.

- Põhineb komplementaarse log-log-teisenduse meetodil (Collett, 1994).
- Põhineb stratifitseeritud Cox-i proportsionaalsete ohtude mudelil. Riskitiheduste suhe < 1 soosib enfortumabvedotiini kombinatsioonis pembrolizumabiga ravirühmas.
- Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.
- Hinnatud BICR-i alusel, kasutades RECIST v1.1.
- Põhineb Clopperi-Pearsoni meetodil (Clopper 1934).
- Hõlmab ainult patsiente mõõdetava haigusega ravi alguses (n = 437 enfortumabvedotiini puhul kombinatsioonis pembrolizumabiga, n = 441 gemtsitabiini ja plaatina puhul). Ravivastuse kestust hinnati ravivastuse saavutanutel.
- Põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli testil, kontrollides stratifikatsioonitegurite (tsisplatiini sobivus, PD-L1 ekspressioon ja maksa metastaasid) suhtes randomiseerimisel.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver, EV-302



Joonis 2. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver, EV-302



Enfortumabvedotiin monoteraapiana

Eelnevalt ravitud paiksest kaugelearenenud või metastaatiline uroteliaalne vähk

EV-301

Padcevi efektiivsust monoteraapiana hinnati avatud, randomiseeritud III faasi mitmekeskuselises uuringus EV-301, millesse kaasati 608 patsienti, kellel oli paiksest kaugelearenenud või metastaatiline uroteliaalne vähk ja keda oli varem ravitud platinat sisaldava keemiaraviga ja programmeeritud rakusurma retseptoriga (*programmed death receptor 1*, PD-1) või programmeeritud rakusurma-ligand 1 inhibiitoriga (*programmed death ligand 1*, PD-L1). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*Overall Survival*, OS) ja teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus (*Progression Free Survival*, PFS) ja objektiivne ravivastuse määr

(Objective Response Rate, ORR) [PFS-i ja ORR-i hinnati uurija hinnangul, kasutades RECIST v1.1]. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati kas enfortumabvedotiini 1,25 mg/kg 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval või uurija valikul ühte järgmistest keemiaravi ravimitest: dotsetakseel 75 mg/m² (38%), paklitakseel 175 mg/m² (36%) või vinfluniin 320 mg/m² (25%) 21-päevase tsükli 1. päeval.

Patsiendid jäeti uuringust välja, kui neil olid aktiivsed kesknärvisüsteemi metastaasid, olemasolev ≥ 2 . astme sensoorne või motoorne neuropaatia, teadaolevalt olnud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon (HIV 1 või 2), aktiivne B- või C-hepatiit või ravimata diabeet, mida määratleti kui HbA1c $\geq 8\%$ või HbA1c $\geq 7\%$ koos sellega seotud diabeedi sümptomitega.

Vanuse mediaan oli 68 aastat (vahemikus: 30 kuni 88 aastat), 77% olid mehed ja enamik patsiente olid europiidest rassist (52%) või asiaadid (33%). Kõigi patsientide ravieelne sooritusvõime ECOG-i skoori järgi oli 0 (40%) või 1 (60%). 95%-l patsientidest oli metastaatiline haigus ja 5%-l paikset kaugelearenenud haigus. 80%-l patsientidest olid siseelundite metastaasid, sealhulgas 31%-l metastaasid maksas. 76%-l patsientidest oli histoloogiliselt uroteliaalne kartsinoom / transitoorakuline kartsinoom, 14%-l uroteliaalne segakartsinoom ja ligikaudu 10%-l transitoorakuline kartsinoom muude histoloogiliste variantidega. Kokku 76 (13%) patsienti olid varem saanud ≥ 3 süsteemset raviskeemi. 52% (314) patsientidest oli varem ravitud PD-1 inhibiitoriga, 47% (284) oli varem ravitud PD-L1 inhibiitoriga ja veel 1% (9) patsientidest oli saanud nii PD-1 kui ka PD-L1 inhibiitoreid. Ainult 18%-l (111) patsientidest oli tekkinud ravivastus varasema raviga PD-1 või PD-L1 inhibiitoriga. 63%-l (383) patsientidest oli varem kasutatud tsisplatiinipõhiseid raviskeeme, 26%-l (159) oli varem kasutatud karboplatiinipõhiseid raviskeeme ja veel 11%-l (65) oli varem kasutatud nii tsisplatiinil kui ka karboplatiinil põhinevaid raviskeeme.

Uuringu EV-301 efektiivsusega seotud tulemuste kokkuvõtte pärast 11, 1-kuulist mediaankestvusaega (95% usaldusvahemik: 10,6 kuni 11,6) on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus EV-301

Tulemusnäitaja	Padcev n = 301	Keemiaravi n = 307
Üldine elulemus		
Juhtudega patsientide arv (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediaan, kuudes (95% usaldusvahemik)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,702 (0,556; 0,886)	
Ühepoolne p-väärtus	0,00142*	
Progressioonivaba elulemus [†]		
Juhtudega patsientide arv (%)	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediaan, kuudes (95% usaldusvahemik)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,615 (0,505; 0,748)	
Ühepoolne p-väärtus	< 0,00001 [‡]	
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus (täielik + osaline ravivastus) [†]		
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus (%) (95% usaldusvahemik)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Ühepoolne p-väärtus	< 0,001 [§]	

Täieliku ravivastuse esinemissagedus (%)	4,9	2,7
Osalise ravivastuse esinemissagedus (%)	35,8	15,2
Ravivastuse kestus ravivastusega patsientidel		
Mediaan, kuudes (95% usaldusvahemik)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

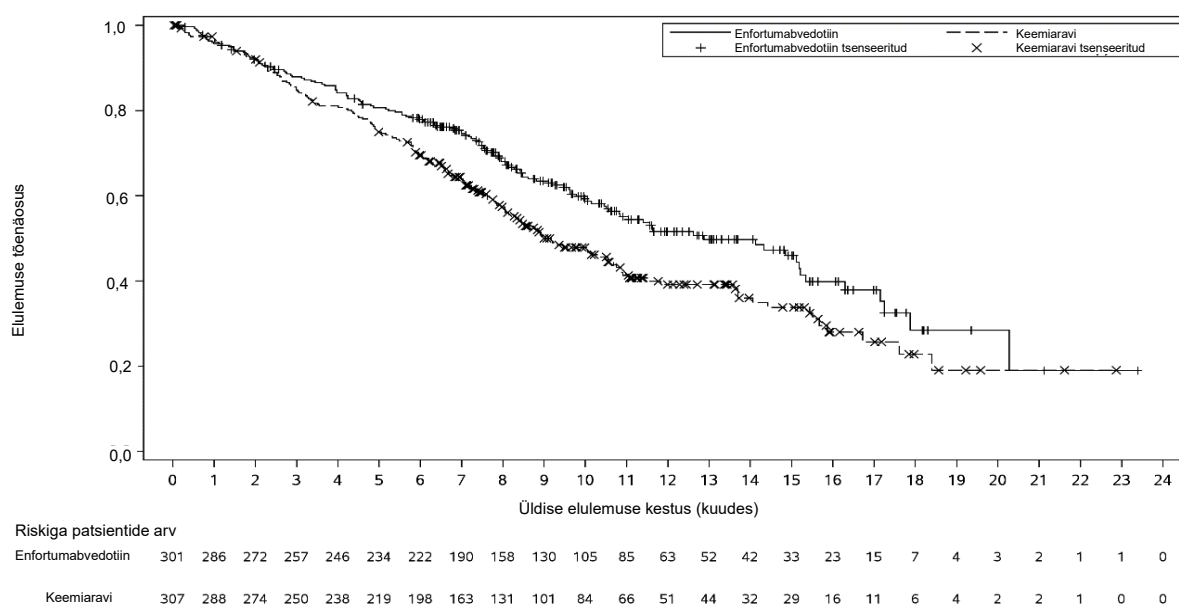
* eelnevalt määratud efektiivsuse piirmäär = 0,00679, ühepoolne (korrigeeritud täheldatud surmajuhtude arvuga 301)

† uurija hinnangul RECIST v1.1 põhjal

‡ eelnevalt määratud efektiivsuse piirmäär = 0,02189, ühepoolne (korrigeeritud progressioonivaba elulemuse 1 juhtude arvuga 432)

§ eelnevalt määratud efektiivsuse piirmäär = 0,025, ühepoolne (korrigeeritud 100% andmete osakaaluga)

Joonis 3. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm, EV-301



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama enfortumabvedotiini läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta uroteliaalse vähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Antikeha-ravimi konjugaadi keskmine hinnanguline jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil pärast 1,25 mg/kg enfortumabvedotiini manustamist oli 12,8 l. Konjugeerimata monometüülauristatiin E seondumine *in vitro* inimese plasmavalkudega oli vahemikus 68% kuni 82%. Konjugeerimata monometüülauristatiin E tõenäoliselt ei tõrju välja tugevalt valkudega seonduvaid ravimeid ning need ei tõrju seda välja. *In vitro* uuringud näitavad, et konjugeerimata monometüülauristatiin E on P-glükoproteiini substraat.

Biotransformatsioon

Väike osa enfortumabvedotiinist vabanevast konjugeerimata monometüülauristatiin E-st metaboliseerub. *In vitro* andmete kohaselt metaboliseerub konjugeerimata monometüülauristatiin E peamiselt selle oksüdeerimise kaudu CYP3A4 poolt.

Eliminatsioon

Antikeha-ravimi konjugaadi ja konjugeerimata monometüülauristatiin E keskmine kliirens patsientidel oli vastavalt 0,11 l/h ja 2,11 l/h. Antikeha-ravimi konjugaadi eritumine vähenes multieksponentsiaalselt 3,6-päevase poolväärtusajaga.

Konjugeerimata monometüülauristatiin E eritumist näis piiravat selle enfortumabvedotiinist vabanemise kiirus. Konjugeerimata monometüülauristatiin E eritumine vähenes multieksponentsiaalselt 2,6-päevase poolväärtusajaga.

Eritumine

Konjugeerimata monometüülauristatiin E eritub põhiliselt väljaheitega, väiksem osa eritub uriiniga. Pärast ühe teise konjugeerimata monometüülauristatiin E-d sisaldava antikeha-ravimi konjugaadi ühekordset annust eritus 1 nädala jooksul väljaheite ja uriiniga ligikaudu 24% kogu manustatud konjugeerimata monometüülauristatiin E-st muutumatu kujul. Enamus eritunud konjugeerimata monometüülauristatiin E-st eritus väljaheitega (72%). Pärast enfortumabvedotiini manustamist on konjugeerimata monometüülauristatiin E-l eeldatavalt sarnane eritumisprofiil.

Eirirühmad

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitab, et vanus [vahemik: 24 kuni 90 aastat; 60% (450/748) > 65 aastat, 19% (143/748) > 75 aastat] enfortumabvedotiini farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

Rass ja sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal rass [69% (519/748) europiidest rassist, 21% (158/748) asiaadid, 1% (10/748) mustanahalised ja 8% (61/748) muud või teadmata] ja sugu [73% (544/748) mehed] enfortumabvedotiini farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

Neerufunktsiooni kahjustus

Antikeha-ravimi konjugaadi ja konjugeerimata monometüülauristatiin E farmakokineetikat hinnati pärast 1,25 mg/kg enfortumabvedotiini manustamist kerge (CrCL > 60...90 ml/min), mõõduka (CrCL 30...60 ml/min) ja raske (CrCL <15...30 ml/min) neerukahjustusega patsientidele. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes antikeha-ravimi konjugaadi ja konjugeerimata monometüülauristatiin E AUC kontsentratsioonides olulisi erinevusi. Enfortumabvedotiini kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (CrCL < 15 ml/min) ei ole hinnatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal, kasutades metastaatilise uroteliaalse vähiga patsientide kliiniliste uuringute andmeid, ei olnud vastavalt eelnevalt ravitud ja eelnevalt ravimata

paikselt kauglearenenud või metastaatilise uroteliaalse vähiga kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiini sisaldus 1 kuni $1,5 \times$ normi ülempiirist ja ükskõik milline ASAT või üldbilirubiini sisaldus $\leq$ normi ülempiirist ja ASAT $>$ normi ülempiirist) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega antikeha-ravimi konjugaadi kontsentratsioonis olulisi erinevusi ja konjugeerimata monometüülauristatiin E keskmised kontsentratsioonid suurenesid 37% ja 16%. Enfortumabvedotiini kasutamist on uuritud ainult piiratud arvul mõõduka maksakahjustusega patsientidel ($n = 5$) ning raske maksakahjustusega patsientidel ($n = 1$). Mõõduka või raske maksakahjustuse (üldbilirubiin $> 1,5 \times$ normi ülempiirist ja ükskõik milline ASAT) või maksasiirdamise mõju antikeha-ravimi konjugaadi või konjugeerimata monometüülauristatiin E farmakokineetikale ei ole teada.

Füsioloogial põhineva farmakokineetika mudeli prognoosid

Enfortumabvedotiini samaaegsel kasutamisel ketokonasooliga (nii P-gp kui ka tugev CYP3A inhibiitor) on prognoositud, et eeldatavalt suurenevad konjugeerimata monometüülauristatiin E $C_{\max}$ ja AUC kontsentratsioon minimaalselt, kuid antikeha-ravimi konjugaadi kontsentratsioon jääb samaks.

Enfortumabvedotiini samaaegsel kasutamisel rifampiiniga (nii P-gp kui ka tugev CYP3A indutseerija) vähenevad prognooside kohaselt konjugeerimata monometüülauristatiin E $C_{\max}$ ja AUC kontsentratsioon mõõdukalt, kuid antikeha-ravimi konjugaadi kontsentratsioon jääb samaks. Füsioloogial põhinevas farmakokineetika mudelis võidi rifampiini täielikku toimet konjugeerimata monometüülauristatiin E $C_{\max}$ -ile alahinnata.

Samaaegne kasutamine enfortumabvedotiiniga eeldatavalt midasolaami (tundlik CYP3A substraat) kontsentratsiooni ei mõjuta. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et konjugeerimata monometüülauristatiin E inhibeerib CYP3A4/5, kuid mitte teisi CYP450 isovorme. Konjugeerimata monometüülauristatiin E ei indutseerinud tähtsamaid CYP450 ensüüme inimese hepatotsüütides.

In vitro uuringud

In vitro uuringute kohaselt on konjugeerimata monometüülauristatiin E väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (P-gp) substraat ning mitte inhibiitor. *In vitro* uuringute kohaselt ei olnud konjugeerimata monometüülauristatiin E rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), mitme ravimi resistentsusega seotud proteiin 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 või 1B3 (*organic anion transporting polypeptide 1B1* või *1B3*, OATP1B1 või OATP1B3), orgaaniliste katioonide transporter 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2) ning orgaaniliste anioonide transporter 1 või 3 (*organic anion transporter 1* või *3*, OAT1 või OAT3) substraat. Konjugeerimata monometüülauristatiin E ei olnud sapisoolade väljavoolu pumba (*bile salt export pump*, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ega OATP1B3 inhibiitor kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse uuringud näitasid, et monometüülauristatiin E-l ei olnud bakterite pöördmutatsiooni analüüsis (Amesi test) ega L5178Y TK⁺/hiire lümfoomi mutatsiooni analüüsis tuvastatavat genotoksilist potentsiaali. Monometüülauristatiin E kutsus siiski esile kromosoomide aberratsioone rottide mikrotuumade analüüsis, mis on kooskõlas mikrotorukesi lõhustavate ainete farmakoloogilise toimega.

Heale laboritavale vastavates korduvate annustega uuringutes täheldati nahakahjustusi rottidel (4 ja 13 nädalat) ja ahvidel (4 nädalat). Nahakahjustused olid 6-nädalase paranemisperioodi lõpuks täielikult pöörduvad.

Kliinilistes uuringutes esinenud hüperglükeemiat rottide ja ahvide toksilisuse uuringutes ei esinenud ning mõlemal liigil ei olnud pankreasel histopatoloogilisi leide.

Täheldati lootel esinevat toksilisust (pesakonna suuruse vähenemine või pesakonna täielik kaotus) ning pesakonna suuruse vähenemine kajastus varaste resorptsioonide suurenemises. Ellujäänud loodete keskmine kehakaal oli annusetasemel 2 mg/kg kontrollrühmaga võrreldes väiksem.

Enfortumabvedotiiniga seotud kõrvalekaldeid loote luustikus loeti arengu hilinemiseks. Annuse 2 mg/kg (ligikaudu sarnane kontsentratsiooniga inimesele soovitatava annuse korral) kasutamine põhjustas emasloomal toksilisust, embrüo-loote suremust ja struktuurilisi arenguhäireid, sealhulgas gastroskiisi, tagajäseme väära pöördumist, esijäseme puudumist, siseelundite väärarendit ja kokkukasvanud kaelakaart. Peale selle täheldati skeleti kõrvalekaldeid (asümmeetrilisi, kokkukasvanud, puudulikult luustunud ja väära kujuga rinnakulülid, väära kujuga kaelakaar ja rinnaku keskosa ühepoolne luustumine) ja loote kehakaalu vähenemist.

Ainult rottidel täheldati toksilisust munanditele, mis oli 24-nädalase paranemisperioodi lõpuks osaliselt taandunud.

Spetsiaalseid prekliinilisi ohutusuuringuid enfortumabivedotiiniga kombinatsioonis pembrolizumabiga ei ole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus viaalis
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist viaali(de)st kohe infusioonikotti üle viia. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud lahus infusioonikotis
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim infusioonikotist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib

säilitada kuni 16 tundi (kaasa arvatud infusiooni kestus) temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Padcev 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal

10 ml I tüüpi klaasist viaal halli bromobutüülkummist punnkorgiga, rohelise rõnga ja rohelise kattega 20 mm alumiiniumümbris. Karbis on 1 viaal.

Padcev 30 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal

10 ml I tüüpi klaasist viaal halli bromobutüülkummist punnkorgiga, hõbedase rõnga ja kollase kattega 20 mm alumiiniumümbris. Karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Juhised valmistamiseks ja manustamiseks

Ühekordset annust sisaldava viaali manustamiskõlblikuks muutmise

1. Tuleb järgida vähiravimite õige käsitlemise ja hävitamise korda.
2. Lahuste manustamiskõlblikuks muutmisel ja ettevalmistamisel tuleb järgida aseptikanõudeid.
3. Vajalik annus tuleb arvutada patsiendi kehakaalu alusel, et määrata kindlaks vajaminevate viaalide arv ja sobiv ravimi tugevus (20 mg või 30 mg).
4. Ravim tuleb viaalis lahustada suunates võimaluse korral steriilse süstevee joa viaali seintele ja mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale:
 - a. 20 mg viaal: lisada 2,3 ml steriilset süstevett, et saada 10 mg/ml enfortumabvedotiini lahus.
 - b. 30 mg viaal: lisada 3,3 ml steriilset süstevett, et saada 10 mg/ml enfortumabvedotiini lahus.
5. Keerutage igat viaali ettevaatlikult käte vahel, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Laske viaali(de)l pärast manustamiskõlblikuks muutmist vähemalt 1 minuti seista, kuni mullid on kadunud. Viaali ei tohi loksutada. Ärge jätke otsese päikesevalguse kätte.
6. Kontrollige lahust visuaalselt nähtavate osakeste puudumise ja lahuse värvuse muutuste suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helekollane, ning ilma nähtavate osakesteta. Nähtavaid osakesi sisaldav või muutunud värvusega ravim tuleb hävitada.

Lahjendamine infusioonikotis

7. Tõmmake viaali(de)st välja vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja kandke see üle infusioonikotti.
8. Lahjendage enfortumabvedotiin kas 50 mg/ml (5%) dekstroosi, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või Ringer-laktaadi süstelahusega. Infusioonikott peab mahutama piisavas koguses lahust, et saada ravim lõpliku kontsentratsiooniga 0,3 mg/ml kuni 4 mg/ml enfortumabvedotiini.

Enfortumabvedotiini lahjendatud lahust võib lahjendada polüvinüülkloriidist (PVC), etüülvinüülatsetaadist, polüolefiinist, nt polüpropüleenist (PP) intravenoosse infusioonikottides või polüetüleenist (PE), glükool-modifitseeritud polüetüleentereftalaadist i.v. pudelites ja kasutada PVC-st infusioonisüsteemidega, mis sisaldavad plastifikaatorit (bis(2-etüülheksüül)ftalaat (DEHP) või tris(2-etüülheksüül)trimellitaat (TOTM)), PE-st ja koos membraanfiltritega (ava suurus: 0,2–1,2 µm), mis koosnevad polüetersulfoonist, polüvinüülideendifluoriidist või tselluloosiestrite segust.

9. Lahjendatud lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult ümber. Ravimit ei tohi loksutada. Ärge jätke otsese päikesevalguse kätte.
10. Kontrollige ravimit infusioonikotis enne kasutamist visuaalselt nähtavate osakeste puudumise või värvimuutuste suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helekollane, ning ilma nähtavate osakesteta. Ärge kasutage infusioonikotti, kui märkate selles nähtavaid osakesi või värvimuutust.
11. Ühekordse annusega viaali jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada.

Manustamine

12. Infusioon tuleb manustada 30 minuti jooksul infusioonisüsteemi kaudu. Mitte manustada intravenoosse kiirinfusiooni või boolussüstina.

Manustamiskõlblikuks muudetul lahuse sobimatust suletud ravimite ülekandesüsteemidega, mis sisaldavad akrülonitriil butadienstüreeni (ABS), akrüüli, aktiivsütt, etüleenpropüleen-dieenmonomeeri, metakrülaati/ABS-i, polükarbonaati, polüisopreeni, polüoksümetüleen, PP-d, silikooni, roostevaba terast, termoplastelastomeeri ei ole täheldatud.

13. Ärge manustage sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt teisi ravimeid.
14. Manustamisel on soovitatav kasutada süsteemisiseid või süstlafiltreid (ava suurus: 0,2–1,2 µm, sobivad materjalid: polüetersulfoon, polüvinüülideendifluoriid, tselluloosiestrite segu).

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

– Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

– Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

– Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Padcev'i kasutamist igas liikmesriigis peab MLH riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ja formaadi, sh teabe edastamise kanalid, levitamisviisid ja teised

programmi aspektid. MLH peab tagama, et kõik liikmesriigid, kus Padcev'it turustatakse, oleksid kõik Padcev'it välja kirjutavad tervishoiutöötajad varustatud järgmiste materjalidega:

Patsiendi teabematerjalide komplekt:

- Pakendi infoleht
- Patsiendi kaart
 - Patsiendi kaart:
 - Teave patsientidele, et ravi Padcev'iga võib põhjustada nahareaktsioone, sealhulgas raskeid nahareaktsioone nagu SJS, TEN või teised rasked lööbed.
 - Nahareaktsioonide sümptomite kirjeldus ja vajadus kohe otsida meditsiinilist abi, kuna need võivad olla raske nahareaktsiooni nähud.
 - Hoiatusteade mistahes ajal, sealhulgas esmaabi tingimustes, patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Padcev'it.
 - Padcev'i välja kirjutanud raviarsti kontaktandmed.
 - Tuleb kaasas kanda kogu aeg ja näidata igale tervishoiutöötajale.

Müügiloa hoidja peab lisama patsiendi kaardi igale ravimipakendile, mille tekst on toodud III lisas.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PADCEV 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Enfortumabum vedotinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 20 mg enfortumabvedotiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 10 mg enfortumabvedotiini.

3. ABIAINED

Sisaldab histidiini, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, trehaloosdihüdraati ja polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1615/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PADCEV 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Enfortumabum vedotinum

Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PADCEV 30 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Enfortumabum vedotinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 30 mg enfortumabvedotiini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 10 mg enfortumabvedotiini.

3. ABIAINED

Sisaldab histidiini, histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, trehaloosdihüdraati ja polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/211615/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PADCEV 30 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Enfortumabum vedotinum

Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/ml

6. MUU

PATSIENDI KAART

PADCEV

(Enfortumabum vedotinum)

- Kandke seda kaarti **alati** kaasas, eriti kui te olete reisil või kui teil on visiit teise arsti juurde.
- Palun näidake seda kaarti igale arstile, apteekrile või meditsiiniõele iga meditsiinilise ravi või iga haigla või tervishoiuasutuse visiidi korral.
- Võtke **kohe** ühendust oma arstiga, kui teil tekib mistahes kõrvaltoime, eriti need, mis on välja toodud sellel kaardil.

OLULINE OHUTUSALANE TEAVE PATSIENTIDELE

Padcev võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, sealhulgas raskeid nahareaktsioone (Steveni-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja teised rasked lööbed nagu sümmeetriline ravimiga seotud haudumuslik ja painutuspindade eksanteem).

Võtke **kohe** ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil esineb mõni järgmine sümptom:

- lööve või sügelemine, mis halveneb või tuleb tagasi pärast ravi,
- naha villid ja koorumine,
- valulikud haavad või haavandid suus või ninas, kurgus või suguelundite piirkonnas,
- palavik või gripilaadsed sümptomid
- või lümfisõlmede turse.

Need võivad olla raske nahareaktsiooni nähud, mis võivad tekkida selle ravimi saamisel, eriti ravi esimeste nädalate jooksul. Kui see ilmneb, siis teie arst jälgib teid ja võib määrata teile ravimi teie naha seisundi raviks. Ta võib peatada või lõpetada ravi, kui teie nahareaktsioon halveneb. Kui teil on täiendavaid küsimusi teie ravi kohta, siis võtke ühendust oma arstiga.

OLULINE TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

- Seda patsienti ravitakse Padcev'iga (enfortumabvedotiin), mis võib põhjustada raskeid nahareaktsioone, sealhulgas SJS ja TEN (enamasti ravi esimese tsükli jooksul).
- Sümptomid on lööve või sügelemine, mis halveneb või tuleb tagasi pärast ravi, naha villid või koorumine, valulikud haavad ja haavandid suus või ninas, kurgus või suguelundite piirkonnas, palavik või gripilaadsed sümptomid või lümfisõlmede turse.
- Palavik või gripilaadsed sümptomid võivad olla esimesed nahareaktsiooni nähud. Patsiente tuleb jälgida nahareaktsioonide suhtes alates ravi esimesest tsüklist ja ravi jooksul. Paiksete kortikosteroidide/antihistamiinide kasutamist võib kaaluda kerge ja mõõdukate nahareaktsioonide korral.
- Kui esineb SJS või TEN kahtlus või kui ilmnevad bulloossed kahjustused, katkestage **kohe** ravi ja suunake eriarsti juurde; histoloogiline kinnitus on varajase äratundmise jaoks kriitilise tähtsusega, kuna diagnoos ja sekkumine võivad prognoosi parandada.
- Kui ilmneb SJS või TEN, 4. astme või korduv 3. astme nahareaktsioon, lõpetage püsivalt ravi.
- Kui 2. astme nahareaktsioonid on koos palavikuga, 2. aste halveneb või on 3. aste, katkestage ravi kuni astmeni ≤ 1 ja jätkake sama annusega või kaaluge annuse vähendamist ühe annusetaseme võrra; kaaluge suunamist eriarsti juurde.

Palun võtke ühendust patsiendi hematoloogi/onkoloogiga täiendava teabe saamiseks ja tutvuge enfortumabvedotiini tooteinfoga, mis on kättesaadav <https://www.ema.europa.eu/>.

Minu nimi: _____
Minu kontakttelefon: _____
Hädaabi kontakt: _____
Hädaabi kontakttelefon: _____
Hematoloogi/onkoloogi/onkoloogia õe nimi: _____
Kontakttelefon: _____
Kontakttelefon pärast tööaega: _____
Haigla nimi: _____
Minu haigla kontakttelefon: _____
PADCEV-ravi alguskuupäev: _____

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Padcev 20 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Padcev 30 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

enfortumabvedotiin (*Enfortumabum vedotinum*)

- ▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Padcev ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Padcevi saamist
3. Kuidas Padcevi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Padcevi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Padcev ja milleks seda kasutatakse

Padcev sisaldab toimeainet enfortumabvedotiini, mis koosneb vähirakke hävitavast aineist ja sellega seotud monoklonaalsest antikehast. Monoklonaalne antikeha tunneb ära teatud vähirakud ja viib aine vähirakkudesse.

Seda ravimit kasutatakse üksi või kombinatsioonis pembrolizumabiga täiskasvanutel ühe vähivormi, põievähi (uroteliaalne kartsinoom) raviks. Padcevi kasutatakse juhul, kui vähk on edasi levinud või seda ei saa operatsiooniga eemaldada.

Padcevi manustatakse üksi kasutamisel patsientidele, keda on ravitud immuunravi ravimiga ja kes on saanud ka platinat sisaldavat keemiaravi.

Seda ravimit võib manustada kombinatsioonis pembrolizumabiga. Oluline on, et loete ka teise ravimi pakendi infolehte. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Padcevi saamist

Padcevi ei tohi manustada

- kui olete enfortumabvedotiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage kohe nõu arstiga:

- kui teil tekib ükskõik milline järgmine nahareaktsiooni sümptom:
 - lööve või sügelus, mis süveneb või tuleb pärast ravi tagasi;
 - nahal villid või naha koorumine;
 - valulikud haavandid või haavandid suus, ninas, kurgus või suguelunditel;
 - palavik või gripilaadsed sümptomid;

- või lümfisõlmede turse.
- Need võivad olla raske nahareaktsiooni tunnused, mis võib tekkida selle ravimi saamise ajal, eelkõige teie esimestel ravinädalatel. Nahareaktsioonid võivad tekkida paljudel patsientidel, kui seda ravimit manustatakse pembrolizumabiga. Selle tekkimisel arst jälgib teid ja võib anda teile teie nahaseisundi raviks ravimit. Ta võib katkestada teie ravi kuni sümptomite vähenemiseni. Nahareaktsiooni süvenemisel võib arst teie ravi lõpetada. See teave on toodud ka patsiendi kaardil, mis on lisatud pakendile. On oluline, et te kannaksite kaarti endaga kaasas ja näitaksite seda igale tervishoiutöötajale.
- kui teil tekivad veresuhkru sisalduse suurenemise sümptomid, sealhulgas sage urineerimine, janu suurenemine, nägemise ähmastumine, segasus, uimasus, isu vähenemine, puuviljalõhnaline hingeõhk, iiveldus, oksendamine või kõhuvalu. Teil võib ravi ajal veresuhkru sisaldus suurened;
- kui teil on kopsuprobleeme (pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus) või kui teil tekivad uued või süvenevad sümptomid, sealhulgas hingamisraskus, õhupuudus või köha. Need kopsuprobleemid võivad esineda sagedamini, kui seda ravimit manustatakse pembrolizumabiga. Sel juhul võib arst ravi katkestada kuni sümptomite paranemiseni või vähendada teie annust. Sümptomite süvenemisel võib arst teie ravi lõpetada;
- kui teil on või arvate, et teil on infektsioon. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja eluohtlikud;
- kui teil tekivad närvihäirete (neuropaatia) sümptomid, näiteks tuimus, kipitus või kipitustunne kätes või jalgades või lihasnõrkus. Selle tekkimisel võib arst ravi katkestada kuni sümptomite paranemiseni või vähendada teie annust. Sümptomite süvenemisel võib arst teie ravi lõpetada;
- kui teil tekib ravi ajal probleeme silmadega, näiteks silmade kuivus. Ravi ajal Padcevigaga võib tekkida silmade kuivusega seotud häireid.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Padcev

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui võtate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (nt ketokonasool), sest need võivad suurendada Padcevi sisaldust teie veres. Kui võtate tavaliselt neid ravimeid, võib teie arst seda muuta ja määrata teile ravi ajaks muu ravimi.

Rasedus ja imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui olete rase, ei tohi te seda ravimit kasutada. Padcev võib kahjustada veel sündimata last.

Kui teil alustatakse ravi ja olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama ravi ajal Padcevigaga ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ei ole teada, kas see ravim imendub teie rinnapiima ja võib kahjustada teie last. Ärge imetage last ravi ajal Padcevigaga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Selle ravimiga ravitavatel meestel on soovitatav lasta oma spermaproovid enne ravi säilitamiseks külmutada. Meestel ei ole soovitatav eostada last ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt 4 kuud pärast selle ravimi viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete end ravi ajal halvasti, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

3. Kuidas Padcevi kasutada

Padcevi manustatakse teile haiglas või kliinikus selle ravi alal kogenud arsti järelevalve all.

Kui palju teile Padcevi manustatakse

Üksi kasutamisel on selle ravimi soovitatav annus iga 28 päeva järel 1,25 mg/kg 1., 8. ja 15. päeval. Kasutamisel pembrolizumabiga on selle ravimi soovitatav annus 1,25 mg/kg 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel. Arst otsustab, kui palju te ravi vajate.

Kuidas teile Padcevi manustatakse

Teile manustatakse Padcevi intravenoosse infusioonina veeni 30 minuti jooksul. Padcevi lisatakse enne kasutamist infusioonikotti, mis sisaldab kas glükoosi, naatriumkloriidi või laktaadiga Ringeri lahust.

Kui jätate Padcevi annuse vahele

Tähtis on Padcevi saamiseks iga kord kohale minna. Kui teil jääb manustamine vahele, leppige arstiga kokku annuse manustamiseks järgmine aeg.

Kui te lõpetate Padcevi kasutamise

Ärge lõpetage ravi Padcevigagi arstiga nõu pidamata. Ravi katkestamisel võib ravimi toime kaduda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võimalikud kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

- **Nahareaktsioonid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja muud rasked lööbed, nagu sümmeetriline ravimiga seotud vastastikku kokkupuutuvate pindade ja painutuspiirade eksanteem).** Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest raske nahareaktsiooni nähtudest: lööve või sügelus, mis üha süveneb või tuleb pärast ravi tagasi, nahal villid või naha koorumine, valulikud haavandid või haavandid suus või ninas, kurgus või suguelundite piirkonnas, palavik või gripilaadsed sümptomid või lümfisõlmede turse (esinemissagedus teadmata).
- **Kõrge veresuhkur (hüperglükeemia).** Õelge kohe oma arstile, kui teil tekivad veresuhkru sisalduse suurenemise sümptomid, sealhulgas sage urineerimine, janu suurenemine, nägemise ähmastumine, segasus, uimasus, isu vähenemine, puuviljalõhnaline hingeõhk, iiveldus, oksendamine või kõhuvalu (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st).
- **Tõsine diabeedi tüsistus, millega kaasneb kõrge ketoonide sisaldus veres, mis võib muuta vere happelisemaks (diabeetiline ketoatsidoos)** (esinemissagedus teadmata).
- **Kopsuprobleemid (pneumoniit / interstitsiaalne kopsuhaigus).** Õelge kohe oma arstile, kui teil tekivad uued või süvenevad sümptomid, sealhulgas hingamisraskus, õhupuudus või köha (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
- **Närvihäired (perifeerne neuropaatia, näiteks motoorne neuropaatia, sensorimotoorne neuropaatia, paresteesia, hüpoesteesia ja lihasnõrkus).** Õelge kohe oma arstile, kui teil tekib tuimus, kipitus või kipitustunne kätes või jalgades või lihasnõrkus (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st).

- **Padcevi lekkimine veenist infusioonikoha ümbruse kudedesse (ekstravasatsioon).** Õelge oma arstile või otsige ruttu meditsiiniabi, kui märkate punetust, turset, sügelust või ebamugavustunnet infusioonikohal. Kui Padcevi lekib süstekohalt või veenist ümbritsevasse nahasse ja kudedesse, võib see tekitada reaktsiooni infusioonikohal. Need reaktsioonid võivad tekkida kohe pärast infusiooni saamist, kuid vahel tekivad need mitu päeva pärast infusiooni (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
- **Tõsine infektsioon (sepsis), kui bakterid ja nende toksiinid ringlevad veres, mis põhjustab elundikahjustusi** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
- **Infusiooniga seotud reaktsioon**
Seda tüüpi ravimid (monoklonaalsed antikehad) võivad põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, näiteks:
 - madal vererõhk
 - keele turse
 - hingamisraskus (düspnoe)
 - palavik
 - külmavärinad
 - naha punetus (punetus)
 - sügelus
 - lööve
 - iiveldus (oksendamine)
 - üldine halb enesetunne (halb enesetunne)

Üldiselt tekivad seda tüüpi reaktsioonid mõne minuti kuni mitme tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Siiski võivad need tekkida rohkem kui mitu tundi pärast infusiooni lõppu, kuid see on aeg-ajalt. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Padcevi ravi korral üksinda on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- punaste vereliblede vähesus (aneemia);
- iiveldus, kõhulahtisus ja oksendamine;
- väsimus;
- söögijäätme vähenemine;
- maitsetundlikkuse muutus;
- silmakuivus;
- juuste väljalangemine;
- kaalulangus;
- naha kuivus või sügelus;
- lööve;
- lamedad või punased nahapinnast kõrgemad kublad nahal;
- maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaas [ASAT] võialaniini aminotransferaas [ALAT]) aktiivsuse suurenemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- ebanormaalne kõnnak (kõnnakuhäire);
- silmade punetus;
- nõgestõbi;
- nahapunetus;
- põletikulised, sügelevad, pragunenud ja karedad laigud nahal;
- peopesade või jalataldade punetus ja kipitustunne;

- naha koorumine;
- suuhaavand;
- lööve koos kaasnevate sümptomitega: sügelus, punetus, punased kublad või punased laigud nahal, vedelikuga täidetud villid, suured villid, nahakahjustused.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 1 00-st):

- nahaärritus;
- kõrvetustunne nahal;
- närvifunktsioonihäired, mis põhjustavad tunnetus- või liikumishäireid;
- lihase kahanemine;
- verivill;
- allergiline nahareaktsioon;
- lööve koos kaasnevate sümptomitega: ümmargused laigud täpiga keskel, naha koorumine, vedelikuga täidetud lamedad villid;
- naha koorumine kogu kehalt;
- põletik nahavoltides, sealhulgas kubeme piirkonnas;
- villid või villilaadsed nahakahjustused;
- põletik või sügelus ainult säärtel ja jalalabadel.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere valgeliblede väike arv palavikuga või ilma.
- naha värvi muutus või ebatavaline tumenemine (naha hüperpigmentatsioon, naha värvi muutus, pigmentatsioonihäired).

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest Padcevi puhul kombinatsioonis pembrolizumabiga.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- punavereliblede arvu langus (aneemia);
- iiveldus, kõhulahtisus ja oksendamine;
- väsimus;
- söögiisu vähenemine;
- maitsetundlikkuse muutus;
- silmakuivus;
- juuste väljalangemine;
- kaalulangus;
- naha kuivus või sügelus;
- lamedad või punased nahapinnast kõrgemad kublad nahal;
- maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaas [ASAT] võialaniinaminotransferaas [ALAT]) aktiivsuse suurenemine;
- kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoidism).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- ebanormaalne kõnnak (kõnnakuhäire);
- silmade punetus;
- nõgestõbi;
- nahapunetus;
- lööve;
- põletikulised, sügelevad, pragunenud ja karedad laigud nahal;
- peopesade või jalataldade punetus ja kipitustunne;
- naha koorumine;
- suuhaavand;

- lööve koos kaasnevate sümptomitega: ümmargused laigud täpiga keskel, sügelus, punetus, punased kublad või punased laigud nahal, vedelikuga täidetud villid, suured villid, nahakahjustused;
- lipaasi tõus (kõhunäärme kontrollimiseks tehtav vereanalüüs);
- lihasepõletik (müosiit).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- nahaärritus;
- kõrvetustunne nahal;
- närvifunktsioonihäired, mis põhjustavad tunnetus- või liikumishäireid;
- allergiline nahareaktsioon;
- lööve koos kaasnevate sümptomitega: naha koorumine, vedelikuga täidetud lamedad villid;
- naha koorumine kogu kehal;
- põletik nahavoltides, sealhulgas kubeme piirkonnas;
- villid või villilaadsed nahakahjustused;
- põletik või sügelus ainult säärtel ja jalalabadel.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere valgeliblede väike arv palavikuga või ilma
- naha värvi muutus või ebataoline tumenemine (naha hüperpigmentatsioon, naha värvi muutus, pigmentatsioonihäired)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Padcevi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Mitte hoida infusioonilahuse kasutamata ülejääke edasiseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Padcev sisaldab

- Toimeaine on enfortumabvedotiin
- Üks 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 20 mg enfortumabvedotiini
- Üks 30 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri viaal sisaldab 30 mg enfortumabvedotiini
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg enfortumabvedotiini

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat ja polüsorbaat 20.

Kuidas Padcev välja näeb ja pakendi sisu

Padcevi infusioonilahuse kontsentraadi pulber on valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber. Padcev on saadaval 1 klaasviaali sisaldavas karbis.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Juhised valmistamiseks ja manustamiseks**Ühekordse annusega viaali manustamiskõlblikuks muutmise**

1. Tuleb järgida vähiravimite õige käsitlemise ja hävitamise korda.
2. Lahuste manustamiskõlblikuks muutmisel ja ettevalmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid.
3. Vajalik annus tuleb arvutada patsiendi kehakaalu alusel, et määrata kindlaks vajaminevate viaalide arv ja sobiv ravimi tugevus (20 mg või 30 mg).
4. Ravim tuleb viaalis lahustada suunates võimaluse korral steriilse süstevee joa viaali seintele ja mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale:

- a. 20 mg viaal: lisada 2,3 ml steriilset süstevett, et saada 10 mg/ml enfortumabvedotiini lahus.
- b. 30 mg viaal: lisada 3,3 ml steriilset süstevett, et saada 10 mg/ml enfortumabvedotiini lahus.
5. Keerutage igat viaali ettevaatlikult käte vahel, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Laske viaali(de)l pärast manustamiskõlblikuks muutmist vähemalt 1 minuti seista, kuni mullid on kadunud. Viaali ei tohi loksutada. Ärge jätke otsese päikesevalguse kätte.
6. Kontrollige lahust visuaalselt nähtavate osakeste puudumise ja lahuse värvuse muutuste suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helekollane, ning ilma nähtavate osakesteta. Nähtavaid osakesi sisaldav või värvi muutnud viaal tuleb hävitada.

Lahjendamine infusioonikotis

7. Tõmmake viaali(de)st välja vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja kandke see üle infusioonikotti.
8. Lahjendage enfortumabvedotiin kas 50 mg/ml (5%) dekstroosi, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või Ringer-laktaadi süstelahusega. Infusioonikott peab mahutama piisavas koguses lahust, et saada ravim lõpliku kontsentratsiooniga 0,3 mg/ml kuni 4 mg/ml enfortumabvedotiini.

Enfortumabvedotiini lahjendatud lahust võib lahjendada polüvinüülkloriidist (PVC), etüülvinüülatsetaadist, polüolefiinist, nt polüpropüleenist (PP), intravenoosse infusiooni kottides või polüetüleenist (PE), glükool-modifitseeritud polüetüleentereftalaadist i.v. pudelites ja kasutada PVC-st infusioonisüsteemidega, mis sisaldavad plastifikaatorit (bis(2-etüülheksüül)ftalaat (DEHP) või tris(2-etüülheksüül)trimellitaat (TOTM)), PE-st ja koos membraanfiltritega (ava suurus: 0,2–1,2 µm), mis koosnevad polüetersulfoonist, polüvinüülideendifluoriidist või tselluloosiestrite segust.

9. Lahjendatud lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult ümber. Ravimit ei tohi loksutada. Ärge jätke otsese päikesevalguse kätte.
10. Kontrollige ravimit infusioonikotis enne kasutamist visuaalselt osakeste puudumise või värvimuutuste suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helekollane, ning ilma nähtavate osakesteta. Ärge kasutage infusioonikotti, kui märkate selles nähtavaid osakesi või värvimuutust.
11. Ühekordse annusega viaali jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada.

Manustamine

12. Infusioon tuleb manustada 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonisüsteemi kaudu. Mitte manustada intravenoosse kiirinfusiooni või boolussüstina.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse sobimatust ei ole täheldatud suletud ravimite ülekandesüsteemidega, mis sisaldavad akrülonitriil butadienüstireeni (ABS), akrüüli, aktiivsütt, etüleenpropüleen-dieenmonomeeri, metakrülaat/ABS-i, polükarbonaati, polüisopreeni, polüoksümetüleen, PP-d, silikooni, roostevaba terast, termoplastelastomeeri.

13. Ärge manustage sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt teisi ravimeid.
14. Manustamisel on soovitatav kasutada süsteemiseseid või süstlafiltreid (ava suurus: 0,2–1,2 µm, sobivad materjalid: polüetersulfoon, polüvinüülideendifluoriid, tselluloosiestrite segu).

Hävitamine

Padcev on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.