

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Padcev 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Padcev 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Padcev 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

Padcev 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg enfortumabivedotiinia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä

Padcev yhdessä pembrolitsumabin kanssa, neoadjuvanttihoitona ja radikaalin kystektomian jälkeen adjuvanttihoitona, on tarkoitettu hoidoksi sellaisille aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltuva lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä ja joille sisplatiinipohjainen kemoterapia ei sovellu.

Leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uroteelisyöpä

Padcev yhdessä pembrolitsumabin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi sellaisille aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uroteelisyöpä ja joille platinapohjainen kemoterapia soveltuu.

Paikallisesti edennyt tai metastaattinen uroteelisyöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Taulukko 1. Yhdessä pembrolitsumabin kanssa käytetyn enfortumabivedotiinin suositeltu annos*

Käyttöaihe	Suosittelu enfortumabivedotiinin annos	Hoidon kesto
Lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän neoadjuvantti- ja adjuvanttihoito	Enfortumabivedotiini 1,25 mg/kg (enintään 125 mg potilaille, jotka painavat ≥ 100 kg) 21 päivän syklin päivinä 1 ja 8.	<u>Potilaat, joille sisplatiini ei sovellu</u> Neoadjuvanttihoito: 3 sykliä tai kunnes sairaus etenee ja estää parantavaan tarkoitukseen tähtäävän radikaalin kystektomian tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti. Adjuvanttihoito: 6 sykliä tai kunnes sairaus uusiutuu tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.
Leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uroteelisyöpä	Enfortumabivedotiini 1,25 mg/kg (enintään 125 mg potilaille, jotka painavat ≥ 100 kg) 21 päivän syklin päivinä 1 ja 8.	Kunnes sairaus etenee tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.

*Jos potilaille annetaan pembrolitsumabia samana päivänä, se tulee antaa enfortumabivedotiinin jälkeen. Katso pembrolitsumabin valmisteyhteenvedosta lisätiedot pembrolitsumabin antamisesta.

Taulukko 2. Monoterapiana käytetyn enfortumabivedotiinin suositeltu annos

Käyttöaihe	Suosittelu enfortumabivedotiinin annos	Hoidon kesto
Paikallisesti edennyt tai metastaattinen uroteelisyöpä	Enfortumabivedotiini 1,25 mg/kg (enintään 125 mg potilaille, jotka painavat ≥ 100 kg) 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15.	Kunnes sairaus etenee tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti.

**Taulukko 3. Suositeltu enfortumabivedotiiniannoksen pienennys
haittavaikutusten vuoksi**

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

Taulukko 4. Enfortumabivedotiinin antamisen keskeytys, annoksen pienennys ja antamisen lopettaminen

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annoksen muutos*
Ihoreaktiot	Epäilty Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) tai rakkulaiset ihovauriot	Keskeytä hoito välittömästi ja lähetä potilas erikoissairaanhoidon.
	Vahvistettu SJS tai TEN; aste 4 tai toistuvasti aste 3	Hoito lopetettava pysyvästi.
	Asteen 2 huononeminen Kuumeinen aste 2 Aste 3	- Hoidon keskeytys kunnes aste ≤ 1. - Lähetettä erikoishoitoon on harkittava. - Uudelleenaloitus samalla annostasolla tai harkitse annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla (ks. taulukko 3).
Hyperglykemia	Veren glukoosi $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	- Keskeytä hoito, kunnes kohonnut veren glukoosi on parantunut arvoon $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). - Uudelleenaloitus samalla annostasolla.
Pneumoniitti/ interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)	Aste 2	Hoidon keskeytys kunnes aste ≤ 1, ja sitten uudelleenaloitus samalla annoksella tai harkitse annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla (ks. taulukko 3).
	Aste ≥ 3	Hoito lopetettava pysyvästi.
Perifeerinen neuropatia	Aste 2	- Hoidon keskeytys kunnes aste ≤ 1. - Ensimmäisellä esiintymiskerralla uudelleenaloitus samalla annostasolla. - Jos oire toistuu, keskeytä hoito kunnes aste ≤ 1, ja jatka sitten hoitoa yhtä pienemmällä annostasolla (ks. taulukko 3).
	Aste ≥ 3	Hoito lopetettava pysyvästi.

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

Erityisryhmät

Läkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini 1–1,5 × normaalin yläraja [ULN] ja ASAT mikä tahansa tai kokonaisbilirubiini ≤ ULN ja ASAT > ULN). Enfortumabivedotiinia on arvioitu vain pienellä määrällä potilaita, jolla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnan odotetaan lisäävän systeemistä MMAE-altistusta (sytotoksinen lääke), ja siksi potilaita on seurattava tiiviisti haittatapahtumien varalta. Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vain niukasti tietoja, joten tarkkoja annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Enfortumabivedotiinilla ei ole asianmukaista käyttöaihetta pediatrisille potilaille paikallisesti edenneen tai metastaattisen uroteelisyövän ja lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän hoitoon.

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyysparantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Ihoreaktiot

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

Lieviä tai keskivaikeita ihoreaktioita, ensisijaisesti makulopapulaarista ihottumaa, on raportoitu enfortumabivedotiinin käytön yhteydessä. Ihoreaktioiden ilmaantuvuus oli suurempi, kun enfortumabivedotiinia annettiin yhdessä pembrolitsumabin kanssa, verrattuna enfortumabivedotiinin antoon monoterapiana (ks. kohta 4.8). Myös kuolemaan johtaneita vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten SJS:ää ja TEN:ä, on esiintynyt enfortumabivedotiinilla hoidetuilla potilailla, pääasiassa ensimmäisen hoitojakson aikana.

Potilaita on seurattava ihoreaktioiden varalta ensimmäisestä hoitojaksosta lähtien sekä koko hoidon keston ajan. Asianmukaista hoitoa, kuten paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja ja antihistamiineja, voidaan harkita lieviin ja keskivaikeisiin ihoreaktioihin. Epäillyssä SJS:ssä tai TEN:ssä, tai jos

potilaalle ilmaantuu rakkulaisia ihovaurioita, hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilas lähetettävä erikoishoitoon. Histologinen varmistus, mukaan lukien useammat biopsiat, on ratkaisevan tärkeää ihoreaktion varhaisessa tunnistamisessa, sillä diagnoosi ja toimenpiteet voivat parantaa ennustetta. Padcev-hoito on lopetettava pysyvästi, jos SJS tai TEN varmistuu tai asteen 4 ihoreaktioita tai toistuvia asteen 3 ihoreaktioita ilmenee. Asteen 2 huonontuessa, kuumeisessa asteessa 2 tai asteen 3 ihoreaktioissa, hoito on keskeytettävä, kunnes reaktiot ovat parantuneet asteeseen ≤ 1 . Potilaan lähettämistä erikoishoitoon on harkittava. Hoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annostasolla tai annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla voidaan harkita (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti/ILD

Enfortumabivedotiinilla hoidetuilla potilailla on ilmennyt vaikeaa, henkeä uhkaavaa tai kuolemaan johtanutta pneumoniittia/ILD:tä. Pneumoniitin/ILD:n, myös vaikeiden tapausten, ilmaantuvuus oli suurempi, kun enfortumabivedotiinia annettiin yhdessä pembrolitsumabin kanssa, verrattuna enfortumabivedotiinin antoon monoterapiana (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava pneumoniittiin/ILD:hen viittaavien merkkien ja oireiden, kuten hypoksian, yskän, hengenahdistuksen tai röntgentutkimuksissa havaittavien interstitiaalisten infiltraattien varalta. Kortikosteroideja on annettava asteen ≥ 2 tapahtumiin (esim. aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaavaa, jonka jälkeen annosta vähennetään asteittain).

Keskeytä Padcev-hoito, jos potilaalla ilmenee asteen 2 pneumoniitti/ILD, ja harkitse annoksen pienentämistä. Padcev-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee asteen ≥ 3 pneumoniitti/ILD (ks. kohta 4.2).

Hyperglykemia

Enfortumabivedotiinilla hoidetuilla potilailla, joilla oli tai ei ollut aiempaa diabetes mellitusta, on ilmennyt hyperglykemiaa ja diabeettista ketoasidoosia (DKA), myös kuolemaan johtavana (ks. kohta 4.8). Hyperglykemiaa ilmeni useammin potilailla, joilla oli aiemmin ollut hyperglykemiaa tai korkea painoindeksi (≥ 30 kg/m²). Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden HbA1c oli lähtötilanteessa ≥ 8 %. Veren glukoositasoja on seurattava ennen valmisteen antamista ja säännöllisesti hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan potilailla, joilla on diabetes mellituksen tai hyperglykemian riski. Jos veren glukoositaso nousee arvoon $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl), Padcev-hoito on keskeytettävä, kunnes veren glukoosi on laskenut arvoon $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl), ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa (ks. kohta 4.2).

Vakavat infektiot ja opportunisti-infektiot

Vakavia infektioita, kuten sepsistä tai pneumoniaa (mukaan lukien kuolemaan johtaneet) sekä opportunisti-infektioita, kuten sien-infektioita, on raportoitu potilailla, joita on hoidettu Padcev-valmisteella. Potilaita tulee seurata huolellisesti hoidon aikana mahdollisten vakavien ja opportunisti-infektioiden ilmaantumisen varalta.

Perifeerinen neuropatia

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

Silmät

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

Infuusiokohdan ekstravasaatio

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

Alkio- ja sikiötoksisuus ja ehkäisy

Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava tekemään raskaustesti 7 päivän sisällä ennen enfortumabivedotiinihoidon aloittamista sekä käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Enfortumabivedotiinilla hoidettavia miehiä kehoitetaan olemaan hankkimatta lapsia hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen Padcev-annoksen jälkeen.

Potilaan tietopaketti

Lääkkeen määrääjän on keskusteltava potilaan kanssa Padcev-hoidon riskeistä, mukaan lukien riskit yhdistelmähoidossa pembrolitsumabin kanssa. Potilaalle on annettava potilastiedote ja potilaskortti jokaisen lääkemääräyksen yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset enfortumabivedotiiniin

CYP3A4:n estäjät, substraatit tai indusioijat

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Raskaustestin tekemistä suositellaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, 7 päivän sisällä ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Enfortumabivedotiinilla hoidettavia miehiä kehoitetaan olemaan hankkimatta lapsia hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen Padcev-annoksen jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Padcev-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enfortumabivedotiini yhdessä pembrolitsumabin kanssa

Jos enfortumabivedotiinia käytetään yhdessä pembrolitsumabin kanssa, tutustu pembrolitsumabin valmisteyhteenvetoon ennen hoidon aloittamista.

Lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä

Enfortumabivedotiinin turvallisuutta yhdessä pembrolitsumabin kanssa käytettynä arvioitiin 167 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden 1,25 mg/kg annoksen enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa vaiheen 3 tutkimuksessa (EV-303) (ks. taulukko 5). Potilaat saivat enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa mediaaniltaan 6,3 kuukautta kestäneen hoitojakson ajan (vaihteluväli: 0,03–19,7 kuukautta). Pelkän enfortumabivedotiinialtistuksen mediaani oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,03–14,1 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia enfortumabivedotiini- ja pembrolitsumabihoidon yhteydessä olivat kutina (47,3 %), hiustenlähtö (34,7 %), ripuli (34,1 %), väsymys (32,3 %), anemia (30,5 %),

ruokahaluttomuus (28,1 %), makuhäiriöt (28,1 %), pahoinvointi (25,7 %), ihottuma (25,1 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (24 %), painon lasku (19,8 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (19,2 %), makulopapulaarinen ihottuma (16,2 %), ihon kuivuminen (15 %), hypotyreoosi (14,4 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (13,8 %), hyperglykemia (12,6 %) ja perifeerinen neuropatia (10,2 %).

Yleisin vakava haittavaikutus (≥ 2 %) oli ripuli (2,4 %). 41 % potilaista lopetti enfortumabivedotiinihoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi; yleisin hoidon lopetukseen johtanut haittavaikutus (≥ 2 %) oli perifeerinen sensorinen neuropatia (2,4 %).

Hoidon keskeytykseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 44 %:lla potilaista. Yleisimmät hoidon keskeytykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat ripuli (4,2 %), ihottuma (4,2 %), neutropenia (3,6 %), väsymys (3 %), hyperglykemia (3 %) ja kutina (2,4 %).

Enfortumabivedotiiniannoksen pienennykseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 17 %:lla potilaista. Yleisimmät annoksen pienennykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat ihottuma (2,4 %) ja painon lasku (2,4 %).

Leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uroteelisyöpä

Enfortumabivedotiinin turvallisuutta yhdessä pembrolitsumabin kanssa käytettynä arvioitiin 564 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden 1,25 mg/kg annoksen enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa, yhdessä vaiheen 2 tutkimuksessa (EV-103) ja yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa (EV-302) (ks. taulukko 5). Potilaat saivat enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa mediaanilta 9,4 kuukautta kestäneen hoitojakson ajan (vaihteluväli: 0,3–34,4 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia enfortumabivedotiini- ja pembrolitsumabihoitoon yhteydessä olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (53,4 %), kutina (41,1 %), väsymys (40,4 %), ripuli (39,2 %), hiustenlähtö (38,5 %), makulopapulaarinen ihottuma (36 %), painon lasku (36 %), ruokahaluttomuus (33,9 %), pahoinvointi (28,4 %), anemia (25,7 %), makuhäiriöt (24,3 %), ihon kuivuminen (18,1 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (16,8 %), hyperglykemia (16,7 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (15,4 %), silmien kuivuminen (14,4 %), oksentelu (13,3 %), makulaarinen ihottuma (11,3 %), hypotyreoosi (10,5 %) ja neutropenia (10,1 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat ripuli (3 %) ja pneumoniitti (2,3 %). 36 % potilaista lopetti enfortumabivedotiinihoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi; yleisimmät hoidon lopetukseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (12,2 %) ja makulopapulaarinen ihottuma (2 %).

Hoidon keskeytykseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 72 %:lla potilaista. Yleisimmät hoidon keskeytykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (17 %), makulopapulaarinen ihottuma (6,9 %), ripuli (4,8 %), väsymys (3,7 %), pneumoniitti (3,7 %), hyperglykemia (3,4 %), neutropenia (3,2 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (3 %), kutina (2,3 %) ja anemia (2 %).

Enfortumabivedotiiniannoksen pienennykseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 42,4 %:lla potilaista. Yleisimmät annoksen pienennykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (9,9 %), makulopapulaarinen ihottuma (6,4 %), väsymys (3,2 %), ripuli (2,3 %) ja neutropenia (2,1 %).

Enfortumabivedotiini monoterapiana

Enfortumabivedotiinin turvallisuutta monoterapiana arvioitiin 793 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden 1,25 mg/kg annoksen enfortumabivedotiinia kahdessa vaiheen 1 tutkimuksessa (EV-101 ja EV-102), kolmessa vaiheen 2 tutkimuksessa (EV-103, EV-201 ja EV-203) sekä yhdessä vaiheen 3

tutkimuksessa (EV-301) (ks. taulukko 5). Potilaiden saaman enfortumabivedotiinin hoitojakson mediaani oli 4,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–55,7 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia enfortumabivedotiinihoidon yhteydessä olivat hiustenlähtö (47,7 %), ruokahaluttomuus (47,2 %), väsymys (46,8 %), ripuli (39,1 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (38,5 %), pahoinvointi (37,8 %), kutina (33,4 %), makuhäiriöt (30,4 %), anemia (29,1 %), painon lasku (25,2 %), makulopapulaarinen ihottuma (23,6 %), ihon kuivuminen (21,8 %), oksentelu (18,7 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (17 %), hyperglykemia (14,9 %), silmien kuivuminen (12,7 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (12,7 %) ja ihottuma (11,6 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat ripuli (2,1 %) ja hyperglykemia (2,1 %). 21 % potilaista lopetti enfortumabivedotiinihoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi; yleisimmät hoidon lopetukseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (4,8 %). Hoidon keskeytykseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 62 %:lla potilaista; yleisimmät hoidon keskeytykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (14,8 %), väsymys (7,4 %), makulopapulaarinen ihottuma (4 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (3,4 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (3,2 %), anemia (3,2 %), hyperglykemia (3,2 %), neutrofiiliarvon lasku (3 %), ripuli (2,8 %), ihottuma (2,4 %) ja perifeerinen motorinen neuropatia (2,1 %). 38 % potilaista edellytti annoksen pienennystä haittavaikutuksen vuoksi; yleisimmät annoksen pienennykseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (10,3 %), väsymys (5,3 %), makulopapulaarinen ihottuma (4,2 %) ja ruokahaluttomuus (2,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin monoterapiana tai yhdessä pembrolitsumabin kanssa, sekä enfortumabivedotiinin markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty tässä kohdassa yleisyysluokittain. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Taulukko 5. Enfortumabivedotiinilla hoidetuilla potilailla todetut haittavaikutukset

Yleisyys	Monoterapia	Yhdessä pembrolitsumabin kanssa
Infektiot		
Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio	Virtsatieinfektio
Yleinen	Sepsis, pneumonia	Sepsis, pneumonia
Tuntematon ¹	Sieni-infektio	Sieni-infektio
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen	Anemia	Anemia
Yleinen	Trombosytopenia, leukopenia	Trombosytopenia, leukopenia
Tuntematon ¹	Neutropenia, kuumeinen neutropenia, neutrofiiliarvon lasku	Neutropenia, kuumeinen neutropenia, neutrofiiliarvon lasku
Umpieritys		
Hyvin yleinen		Hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleinen	Hyperglykemia, ruokahaluttomuus	Hyperglykemia, ruokahaluttomuus
Tuntematon ¹	Diabeettinen ketoasidoosi	Diabeettinen ketoasidoosi
Hermosto		
Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriöt	Perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriöt
Yleinen	Perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorimotorinen neuropatia, parestesia, hypoestesia, kävelyhäiriö, lihasheikkous	Perifeerinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, perifeerinen sensorimotorinen neuropatia, parestesia, hypoestesia, kävelyhäiriö, lihasheikkous, neurotoksisuus
Melko harvinainen	Demyelinoiva polyneuropatia, polyneuropatia, neurotoksisuus, motorinen toimintahäiriö, dysestesia, lihasatrofia, neuralgia, peroneushermon halvaus, tuntohäiriö, polttelu, ihon kirvely	Dysestesia, polyneuropatia, myasthenia gravis, neuralgia, peroneushermon halvaus, ihon kirvely
Silmät		
Hyvin yleinen	Silmien kuivuminen	Silmien kuivuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Yleinen	Pneumoniitti/ILD ²	Pneumoniitti/ILD ²
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos		

Yleisyys	Monoterapia	Yhdessä pembrolitsumabin kanssa
Hyvin yleinen	Hiustenlähtö, kutina, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihon kuivuminen	Hiustenlähtö, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, ihon kuivuminen
Yleinen	Lääkkeen aiheuttama ihoreaktio, ihon kuoriutuminen, sidekalvotulehdus, rakkulaihottuma, rakkula, stomatiitti, palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä, ekseema, punoitus, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulaihottuma	Ihottuma, ihon kuoriutuminen, sidekalvotulehdus, rakkulaihottuma, rakkula, stomatiitti, palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä, ekseema, punoitus, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulaihottuma, ihotulehdus
Melko harvinainen	Yleistynyt eksfoliatiivinen ihotulehdus, erythema multiforme, eksfoliatiivinen ihottuma, pemfigoidi, makulovesikulaarinen ihottuma, ihottuma, allerginen ihottuma, kosketusihottuma, hiertymä, ihoärsytys, staasi-ihottuma, verirakkula	Lääkkeen aiheuttama ihoreaktio, yleistynyt eksfoliatiivinen ihotulehdus, erythema multiforme, eksfoliatiivinen ihottuma, pemfigoidi, allerginen ihottuma, kosketusihottuma, hiertymä, ihoärsytys, staasi-ihottuma
Tuntematon ¹	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, ihon hyperpigmentaatio, ihon värjäytyminen, pigmentaatiohäiriö, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekroosi, symmetrinen lääkkeeseen liittyvä ihopoimu- ja taive-eksanteema	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, ihon hyperpigmentaatio, ihon värjäytyminen, pigmentaatiohäiriö, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekroosi, symmetrinen lääkkeeseen liittyvä ihopoimu- ja taive-eksanteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Melko harvinainen		Myosiitti
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	Väsymys	Väsymys
Yleinen	Infuusiokohdan ekstravasaatio	Infuusiokohdan ekstravasaatio
Tutkimukset		
Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, painon lasku	Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, painon lasku
Yleinen		Suurentunut lipaasiarvo
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		
Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio	Infuusioon liittyvä reaktio

¹Maailmanlaajuisen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella.

²Sisältää: akuutti hengitysvajausoireyhtymä, autoimmuuni keuhkosairaus, immuunivälitteinen keuhkosairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkojen sameus, organisoitua keuhkokuume, pneumoniitti, keuhkofibroosi, keuhkotoksisuus, keuhkosarkoidoosi ja sarkoidoosi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

Yhteensä 159 potilasta testattiin enfortumabivedotiini-immunogeenisuuden varalta enfortumabivedotiinin ja pembrolitsumabin annon jälkeen lihasinvasiivisen virtsarakkosyövän hoidossa; 3 potilasta vahvistettiin lähtötilanteessa positiivisiksi lääkevasta-aineiden (ADA) osalta, ja lähtötilanteessa negatiivisista potilaista (n = 156) yhteensä 2 (1,3 %) oli positiivisia lähtötilanteen jälkeen.

Yhteensä 490 potilasta testattiin enfortumabivedotiini-immunogeenisuuden varalta enfortumabivedotiinin ja pembrolitsumabin annon jälkeen leikkaukseen soveltumattoman tai metastaatisen uroteelisyövän hoidossa; 24 potilasta vahvistettiin lähtötilanteessa positiivisiksi lääkevasta-aineiden (ADA) osalta ja lähtötilanteessa negatiivisista potilaista (n = 466) yhteensä 14 (3 %) oli positiivisia lähtötilanteen jälkeen.

Yhteensä 697 potilasta testattiin immunogeenisuuden varalta enfortumabivedotiinimonoterapialla 1,25 mg/kg; 16 potilasta vahvistettiin lähtötilanteessa positiivisiksi lääkevasta-aineiden (ADA) osalta, ja lähtötilanteessa negatiivisista potilaista (n = 681) yhteensä 24 (3,5 %) oli positiivisia lähtötilanteen jälkeen.

Hoidon aikana muodostuneiden enfortumabivedotiinivasta-aineiden ilmaantuvuus oli johdonmukaista, kun sitä arvioitiin enfortumabivedotiinimonoterapian ja enfortumabivedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmän käytön yhteydessä.

Koska sellaisia potilaita, joilla oli vasta-aineita Padcev-valmistetta vastaan, oli niukasti, immunogeenisuuden mahdollisesta vaikutuksesta tehoon, turvallisuuteen tai farmakokinetiikkaan ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Ihoreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin yhdessä pembrolitsumabin kanssa, ihoreaktioita ilmeni 89 %:lla (648) 731 potilaasta ja useimmat näistä reaktioista olivat makulopapulaarista ihottumaa, makulaarista ihottumaa, ihottumaa ja papulaarista ihottumaa. Vaikeita (asteen 3 tai 4) ihoreaktioita ilmeni 19 %:lla (135) potilaista (aste 3: 17 %, aste 4: 2 %). Kuolemaan johtava toksinen epidermaalinekrolyysitapahtuma ilmeni yhdellä potilaalla. Mediaaniaika vaikeiden ihoreaktioiden alkamiseen oli 1,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–17,2 kuukautta). Ihoreaktioita saaneista potilaista, joilta oli saatavilla tietoja reaktioiden paranemisesta (n = 496), 76 % parani täysin, 16 % parani osittain ja 8 % ei ollut parantunut lainkaan viimeisen arvioinnin ajankohtana. Niistä 24 %:sta potilaita, joilla oli edelleen ihoreaktioita viimeisen arvioinnin ajankohtana, 25 %:lla oli asteen ≥ 2 tapahtumia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin monoterapiana, ihoreaktioita ilmeni 57 %:lla (452) 793 potilaasta, jotka saivat enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. Vaikeita (asteen 3 tai 4) ihoreaktioita ilmeni 14 %:lla (108) potilaista ja useimmat näistä reaktioista olivat makulopapulaarista ihottumaa, stomatiittia, punoittavaa ihottumaa, ihottumaa tai lääkkeen aiheuttamia ihoreaktioita. Mediaaniaika vaikeiden ihoreaktioiden alkamiseen oli 0,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–8,2 kuukautta). Vakavia ihoreaktioita esiintyi 4,3 %:lla (34) potilaista. Ihoreaktioita saaneista potilaista, joilta oli saatavilla tietoja reaktioiden paranemisesta (n = 366), 61 % oli parantunut täysin, 24 % oli parantunut osittain ja 15 % ei ollut parantunut lainkaan viimeisen arvioinnin ajankohtana. Niistä 39 %:sta potilaita, joilla oli edelleen ihoreaktioita viimeisen arvioinnin ajankohtana, 38 %:lla oli asteen ≥ 2 tapahtumia.

Pneumoniitti/ILD

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin yhdessä pembrolitsumabin kanssa, pneumoniittia/ILD:tä ilmeni 9,4 %:lla (69) 731 potilaasta. Vaikeaa (asteen 3 tai 4)

pneumoniittia/ILD:tä ilmeni 20 potilaalla (aste 3: 2,3 %, aste 4: 0,4 %). Pneumoniitti/ILD johti enfortumabivedotiinihoidon keskeyttämiseen 2,1 %:lla potilaista. Kolmella potilaalla ilmeni kuolemaan johtanut pneumoniitti/ILD-tapahtuma. Mediaaniaika minkä tahansa asteinen pneumoniitin/ILD:n puhkeamiseen oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–26,2 kuukautta).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin monoterapiana, pneumoniittia/ILD:tä ilmeni 3,3 %:lla (26) 793 potilaasta, jotka saivat enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. Vaikeaa (asteen 3 tai 4) pneumoniittia/ILD:tä (aste 3: 0,5 %, aste 4: 0,3 %) ilmeni alle 1 %:lla potilaista. Pneumoniitti/ILD johti enfortumabivedotiinihoidon keskeyttämiseen 0,5 %:lla potilaista. Pneumoniittista/ILD:stä johtuvia kuolemantapauksia ei ollut. Mediaaniaika minkä tahansa asteinen pneumoniitin/ILD:n puhkeamiseen oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,6–6,0 kuukautta) ja pneumoniitin/ILD:n mediaanikesto oli 1,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–43,0 kuukautta). Niistä 26 potilaasta, joilla esiintyi pneumoniittia/ILD:tä, oireet hävisivät 8:lla (30,8 %).

Hyperglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin monoterapiana, hyperglykemiaa (veren glukoosi > 13,9 mmol/l) ilmeni 17 %:lla (133) 793 potilaasta, jotka saivat enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. Vakavia hyperglykemia-tapahtumia esiintyi 2,5 %:lla potilaista, 7 %:lle potilaista kehittyi vaikea (asteen 3 tai 4) hyperglykemia ja 0,3 %:lla potilaista ilmeni kuolemaan johtanut haittavaikutus, toisella hyperglykemia ja toisella diabeettinen ketoasidoosi. Asteen 3–4 hyperglykemian ilmaantuvuus lisääntyi tasaisesti potilailla, joilla oli korkeampi painoindeksi, ja potilailla, joilla oli korkeampi hemoglobiini A1C (HbA1c) -arvo lähtötilanteessa. Mediaaniaika hyperglykemian alkamiseen oli 0,5 kuukautta (vaihteluväli: 0–20,3 kuukautta). Potilaista, joilla esiintyi hyperglykemiaa ja joilta oli saatavilla tietoja oireiden paranemisesta (n = 106), 66 % oli parantunut täysin, 19 % oli parantunut osittain ja 15 % ei ollut parantunut lainkaan viimeisen arvioinnin ajankohtana. Niistä 34 %:sta potilaita, joilla oli edelleen hyperglykemiaa viimeisen arvioinnin ajankohtana, 64 %:lla oli asteen ≥ 2 tapahtumia.

Perifeerinen neuropatia

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin monoterapiana, perifeeristä neuropatiaa ilmeni 53 %:lla (422) 793 potilaasta, jotka saivat enfortumabivedotiinia 1,25 mg/kg. Viidellä prosentilla potilaista ilmeni vaikeaa (asteen 3 tai 4) perifeeristä neuropatiaa, mukaan luettuna sensorisia ja motorisia vaikutuksia. Mediaaniaika asteen ≥ 2 perifeerisen neuropatian alkamiseen oli 5 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–20,2 kuukautta). Potilaista, joilla esiintyi neuropatiaa ja joilta oli saatavilla tietoja oireiden paranemisesta (n = 340), 14 % oli parantunut täysin, 46 % oli parantunut osittain ja 41 % ei ollut parantunut lainkaan viimeisen arvioinnin ajankohtana. Niistä 86 %:sta potilaita, joilla oli edelleen neuropatiaa viimeisen arvioinnin ajankohtana, 51 %:lla oli asteen ≥ 2 tapahtumia.

Silmät

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa enfortumabivedotiinia käytettiin monoterapiana, 30 % potilaista koki silmien kuivuutta saadessaan hoitoa enfortumabivedotiiniannoksella 1,25 mg/kg. Potilaista 1,5 %:n hoito keskeytettiin ja 0,1 % potilaista lopetti hoidon pysyvästi silmien kuivuuden vuoksi. Vaikeaa (asteen 3) silmien kuivuutta esiintyi vain kolmella potilaalla (0,4 %). Mediaaniaika silmien kuivuuden alkamiseen oli 1,7 kuukautta (vaihteluväli: 0–30,6 kuukautta).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Yhdessä pembrolitsumabin kanssa käytettyä enfortumabivedotiinia on tutkittu 202 potilaalla, joiden ikä oli < 65 vuotta, ja 529 potilaalla, joiden ikä oli ≥ 65 vuotta. Yleisesti ottaen haittatapahtumien esiintyvyys oli suurempi ≥ 65 -vuotiailla potilailla verrattuna < 65-vuotiaisiin. Tämä koski erityisesti

vakavia haattatapahtumia (58,8 % ja vastaavasti 40,1 %) sekä asteen ≥ 3 tapahtumia (79,8 % ja vastaavasti 65,3 %).

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Enfortumabivedotiini on vasta-aineen ja lääkkeen konjugaatti (ADC), joka kohdistuu nektiini-4:ään, uroteelisyöpäsolujen pinnalla olevaan adheesioproteiiniin. Se koostuu täysin ihmisperäisestä IgG1 kappa-vasta-aineesta, joka on konjugoitunut mikrotubulustoimintaan vaikuttavaan aineeseen, MMAE:hen, proteaasia pilkkovalla maleimidokaproyyli-valiini-sitrulliinilinkkerillä. Prekliinisten tietojen mukaan enfortumabivedotiinin syöpää torjuva vaikutus johtuu ADC:n sitoutumisesta nektiini-4:ää ilmentäviin soluihin, minkä jälkeen ADC:n ja nektiini-4:n muodostama kompleksi otetaan soluun sisään ja MMAE:ta vapautuu proteolyttisen pilkkoutumisen kautta. MMAE:n vapautuminen häiritsee solun sisäistä mikrotubulusverkostoa, mikä aiheuttaa solusyklin pysähtymisen, apoptoosin ja immunogeenisen solukuoleman. Enfortumabivedotiinin kohdesoluista vapautuva MMAE voi diffusoitua läheisiin nektiini-4:ää heikosti ilmentäviin soluihin, mikä aiheuttaa sytotoksisen solukuoleman. Enfortumabivedotiinin yhdistäminen PD-1-estäjiin tehostaa kasvaimia tuhoavaa vaikutusta, mikä on yhdenmukaista toisiaan täydentävien mekanismien eli MMAE:n aiheuttaman sytotoksisuuden ja immunogeenisen solukuoleman sekä PD-1:n eston aiheuttaman immuunijärjestelmän toiminnan tehostumisen kanssa.

Sydämen elektrofysiologia

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Enfortumabivedotiini yhdessä pembrolitsumabin kanssa

Neoadjuvanttihoito ja adjuvanttihoito sisplatiinihoitoon soveltumattomille potilaille, joilla on lihasinvasiivinen virtsarakkosyöpä

EV-303 (KEYNOTE-905)

Padcev-valmisteen tehoa yhdessä pembrolitsumabin kanssa neoadjuvanttihoitona ja radikaalin kystektomian jälkeen jatkettuna adjuvanttihoitona arvioitiin tutkimuksessa EV-303 (KEYNOTE-905), joka oli avoin, satunnaistettu, vaiheen 3 monikeskustutkimus, johon otettiin mukaan potilaita, jotka saivat enfortumabivedotiinia ja pembrolitsumabia neoadjuvanttihoitona ja adjuvanttihoitona verrattuna radikaaliin kystektomiaan ja lantion alueen imusolmukedissektioon. Tärkeimmät soveltuvuusstandardit olivat aiemmin hoitamaton lihasinvasiivinen cT2-T4aN0M0- tai cT1-T4aN1M0-virtsarakkosyöpä potilailla, jotka eivät soveltuneet saamaan sisplatiinipohjaista kemoterapiaa tai jotka kieltäytyivät siitä ja olivat soveltuvia radikaaliin kystektomiaan ja lantion alueen imusolmukedissektioon huolimatta PD-L1-statuksesta. Potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, joka edellytti systeemistä hoitoa 2 vuoden sisällä hoidosta, tai sairaus, joka edellytti immunosuppressiota, eivät soveltuneet tutkimukseen.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan joko neoadjuvantti- ja adjuvantti-enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa, neoadjuvantti- ja adjuvanttipembrolitsumabimonoterapiaa tai pelkästään radikaali kystektomia ja lantion alueen imusolmukedissektio. Hypoteesin testausta päivitettiin priorisoimaan yhdessä pembrolitsumabin kanssa annetun enfortumabivedotiinihoitoaaran vertailu pelkän radikaalin kystektomian ja lantion alueen imusolmukedissektion hoitoaaraan päätetapahtumattoman elinajan (EFS) osalta; sen vuoksi

satunnaistaminen pembrolitsumabimonoterapiahoitoaaraan lopetettiin aikaisin. Tehon arviointi perustui seuraavien hoitohaarojen vertailuun:

- Enfortumabivedotiini yhdessä pembrolitsumabin kanssa (n = 170):
neoadjuvanttienfortumabivedotiini 1,25 mg/kg infusiona laskimoon 30 minuutin ajan jokaisen 3 viikon (21 päivää) syklin päivinä 1 ja 8 3 syklin ajan ja neoadjuvanttipembrolitsumabi 200 mg 30 minuutin ajan jokaisen 3 viikon (21 päivää) syklin päivänä 1 3 syklin ajan. Radikaalin kystektomian ja lantion alueen imusolmukedissektion jälkeen adjuvanttienfortumabivedotiini 1,25 mg/kg 30 minuutin ajan jokaisen 3 viikon (21 päivää) syklin päivinä 1 ja 8 6 syklin ajan ja adjuvanttipembrolitsumabi 200 mg 30 minuutin ajan jokaisen 3 viikon (21 päivää) syklin päivänä 1 14 syklin ajan.
- Pelkkä radikaali kystektomia ja lantion alueen imusolmukedissektio (n = 174).

Hoitoa jatkettiin, kunnes se oli suoritettu loppuun, kunnes sairaus eteni ja esti radikaalin kystektomian ja lantion alueen imusolmukedissektion, radikaalia kystektomiaa ja lantion alueen imusolmukedissektiota ei tehty tai potilas kieltäytyi siitä, sairaus uusiutui adjuvanttivaiheessa tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti. Kasvaimen statuksen arviointi suoritettiin lähtötilanteessa, 5 viikon sisällä ennen radikaalia kystektomiaa ja lantion alueen imusolmukedissektiota ja 6 viikkoa leikkauksen jälkeen. Radikaalin kystektomian ja lantion alueen imusolmukedissektion jälkeen kasvaimen statuksen arviointi suoritettiin 12 viikon välein 2 vuoteen asti ja 24 viikon välein sen jälkeen. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen asteen (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), sisplatiinin soveltuvuuden (sisplatiini ei sovellu vs. sisplatiini soveltuu, mutta potilas kieltäytyi) ja maantieteellisen alueen (Yhdysvallat vs. Euroopan unioni vs. muu maailma) perusteella.

Mediaani-ikä oli 73 vuotta (vaihteluväli: 46–87 vuotta); 78 % oli miehiä ja 78 % valkoihoisia. Potilaiden ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 0–1 (86 %) tai 2 (14 %). 47 %:lla CPS-arvo oli ≥ 10 ja 52 %:lla CPS-arvo oli < 10 . 18 %:lla oli T2N0, 77 %:lla T3/T4aN0 ja 5 %:lla T1-T4aN1. 41 %:lla potilaista lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma oli ≥ 60 ml/min, 59 %:lla < 60 ml/min mutta ≥ 30 ml/min ja 0,3 %:lla < 30 ml/min. 91 %:lla potilaista oli histologisesti uroteelikarsinooma; 4 %:lla oli uroteelikarsinooma, jossa oli mukana levyepiteelidifferentiaatiota, 3 %:lla oli uroteelikarsinooma, jossa oli mukana glandulaarista differentiaatiota, ja 2 %:lla oli uroteelikarsinooma, jossa oli mukana muita histologisia variantteja.

Kokonaisväestöstä 149 (88 %) potilaalle yhdessä pembrolitsumabin kanssa annetusta enfortumabivedotiinihoitohaarasta ja 156 (90 %) potilaalle pelkästä radikaalin kystektomian ja lantion alueen imusolmukedissektion hoitohaarasta tehtiin radikaali kystektomia ja lantion alueen imusolmukedissektio. Potilaista, joita hoidettiin enfortumabivedotiinilla yhdessä pembrolitsumabin kanssa, 100 potilasta aloitti adjuvanttihoiton ja 43 potilasta suorittivat kaikki suunnitellut syklit.

Ensisijainen tehon tulostulokset oli päätetapahtumaton elinaika (EFS), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR). Toissijaisia tehon tulostuloksia olivat kokonaiselinaika (OS) ja patologinen täydellinen hoitovaste (pCR), jotka arvioi sokkoutettu riippumaton patologia-arvioijataho (BIPR).

Tutkimuksessa osoitettiin tilastollisesti merkitseviä parannuksia päätetapahtumattomassa elinajassa (EFS), kokonaiselinaajassa (OS) ja patologistesti täydellisessä hoitovasteessa (pCR) potilailla, joita hoidettiin neoadjuvantti- ja adjuvanttienfortumabivedotiinilla yhdessä pembrolitsumabin kanssa verrattuna pelkkään radikaaliin kystektomiaan ja lantion alueen imusolmukedissektioon. Tämän tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 18,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,6–53,7 kuukautta).

Taulukossa 6 ja kuvissa 1 ja 2 on esitetty yhteenveto EV-303-tutkimuksen tehotuloksista.

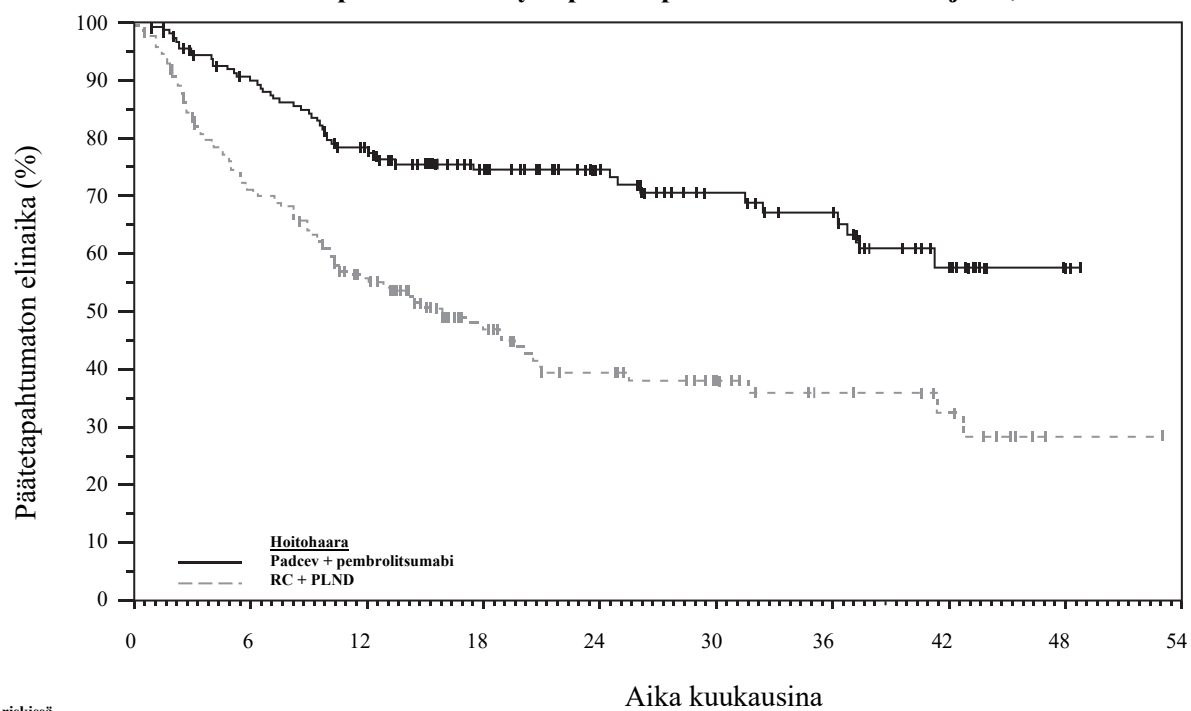
Taulukko 6. EV-303-tutkimuksen tehotulokset

Päätetapahtuma	Padcev + pembrolitsumabi n = 170	Pelkkä radikaali kystektomia (RC) ja lantion alueen imusolmukedissektio (PLND) n = 174
Päätetapahtumaton elinaika ^a		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	48 (28,2)	95 (54,6)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI) ^b	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Riskisuhde ^c (95 %:n CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
1-puolinen p-arvo ^d	< 0,0001	
Kokonaiselinaika		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	38 (22,4)	68 (39,1)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI) ^b	NR (NR; NR)	41,7 (31,8; NR)
Riskisuhde ^c (95 %:n CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
1-puolinen p-arvo ^d	0,0002	
Patologinen täydellinen hoitovaste		
Potilaiden määrä, joilla oli patologinen täydellinen hoitovaste	97	15
pCR-arvo (%) (95 %:n CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Hoitoeron arvio (%) (95 %:n CI) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
1-puolinen p-arvo ^e	< 0.000001	

NR = Not reached (ei saavutettu)

- Päätetapahtumaton elinaika määritellään aikana satunnaistamisesta mihin tahansa seuraavista tapahtumista: radiografinen sairauden eteneminen, joka estää paranemiseen tähtäävän leikkauksen sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) arvioimana ennen radikaalia kystektomiaa ja lantion alueen imusolmukedissektiota; leikkauksen suorittamisen epäonnistuminen osallistujille, jolla on lihasinvasiivisen sairauden jäännös ja radiografinen sairaus; suuri jäännössairauden määrä leikkauksen aikaan (kirurgi ei pysty suorittamaan paranemiseen tähtäävää leikkausta leikkaukseen soveltumattoman kasvaimen tai vasta havaitun metastaattisen sairauden vuoksi); sairauden paikallinen tai etä uusiutuminen radikaalin kystektomian ja lantion alueen imusolmukedissektion jälkeen sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) TT- tai MK-kuvauksella arvioimana ja/tai biopsian perusteella – jos biopsia ei ole mahdollinen osallistujan turvallisuuden vuoksi, TT/MK yksinään riittää; kuolema mistä tahansa syystä.
- Perustuu Kaplan-Meierin estimaatteihin.
- Perustuu stratifioituun Coxin regressiomalliin Efronin sidoskäsittelymenetelmällä hoidon ollessa kovariaatti.
- Perustuu stratifioituun log-rank-testiin.
- Perustuu stratifioituun Miittisen ja Nurmisen menetelmään.

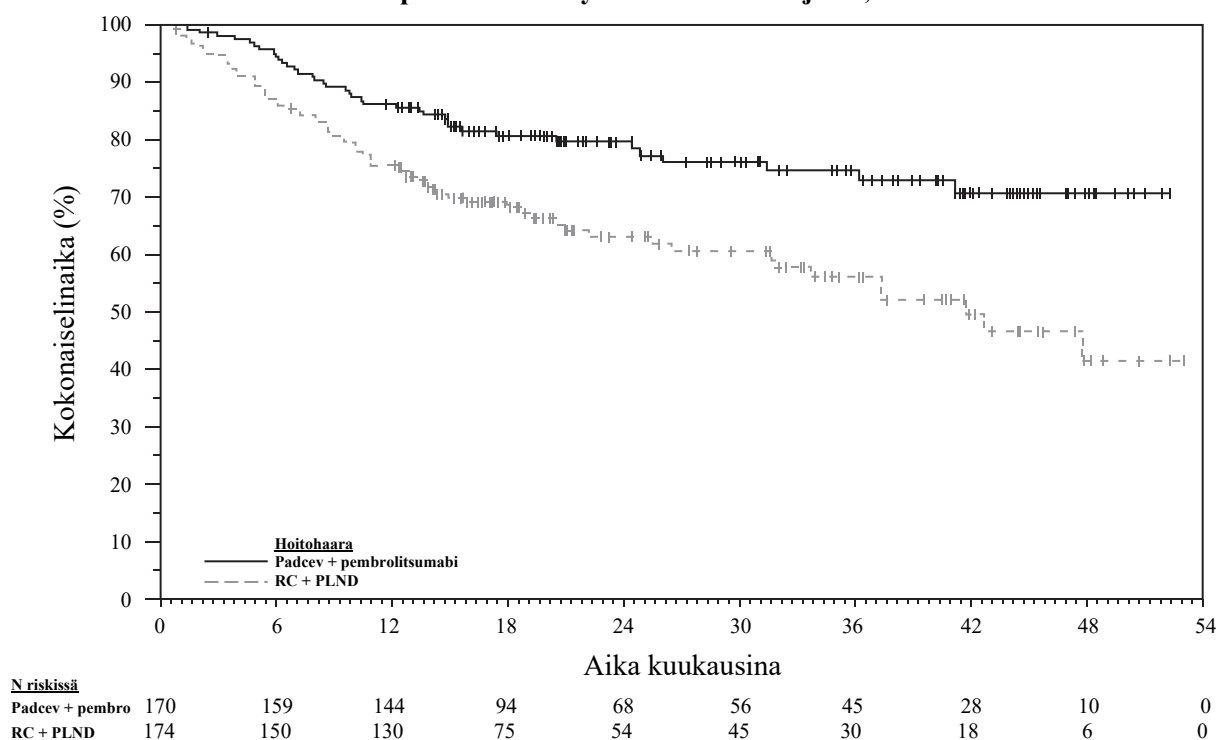
Kuva 1. Kaplan-Meier-käyrä päätetapahtumattomasta elinajasta, EV-303



N riskissä

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

Kuva 2. Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselinajasta, EV-303



Aiemmin hoitamaton, paikallisesti edennyt tai metastaattinen uroteelisyöpä

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Yhdessä pembrolitsumabin kanssa käytetyn Padcev-valmisteen tehoa arvioitiin tutkimuksessa EV-302 (KEYNOTE-A39), avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, johon otetuilla 886 potilaalla oli leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uroteelisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin mitään systeemistä hoitoa paikallisesti edenneeseen tai metastaattiseen sairauteen. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat saaneet neoadjuvanttikemoterapiaa tai jotka olivat saaneet adjuvanttikemoterapiaa kystektomian jälkeen, mikäli sairaus oli uusiutunut > 12 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Potilaiden katsottiin olevan sisplatiinihoitoon soveltumattomia, mikäli he täyttivät vähintään yhden seuraavista kriteereistä: glomerulusten suodatusnopeus (GFR) 30–59 ml/min, ECOG-toimintakyky ≥ 2 , asteen ≥ 2 kuulonmenetys tai New York Heart Association (NYHA) -luokan III sydämen vajaatoiminta.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa (hoitoaara A) tai gemsitabiinia ja platinapohjaista kemoterapiaa (sisplatiinia tai karboplatiinia) (hoitoaara B). Hoitoaaran A potilaat saivat 1,25 mg/kg enfortumabivedotiinia infuusiona laskimoon 30 minuutin ajan jokaisen 21 päivän syklin päivinä 1 ja 8 ja sitten 200 mg pembrolitsumabia jokaisen 21 päivän syklin päivänä 1 noin 30 minuuttia enfortumabivedotiinin jälkeen. Hoitoaaran B potilaat saivat 1 000 mg/m² gemsitabiinia jokaisen 21 päivän syklin päivinä 1 ja 8 sekä 70 mg/m² sisplatiinia tai karboplatiinia (AUC = 4,5 tai 5 mg/ml/min paikallisten ohjeiden mukaan) jokaisen 21 päivän syklin päivänä 1. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti tai kunnes suurin sallittu määrä hoitosyklejä oli suoritettu loppuun (kemoterapia, 6 sykliä; pembrolitsumabi, 35 sykliä; enfortumabivedotiini, ei enimmäismäärää).

Potilailla, jotka oli satunnaistettu gemsitabiinia ja platinapohjaista kemoterapiaa saavaan hoitoaaraan, voitiin antaa ylläpitohoitona immunoterapiaa (esim. avelumabia). Satunnaistaminen stratifioitiin sisplatiinin soveltuvuuden (soveltuu vs. ei sovellu), PD-L1:n ilmentymisen (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) ja maksametastaasien (on vs. ei ole) perusteella. PD-L1:n ilmentyminen perustui PD-L1 IHC 22C3 pharmDx -määrittelyyn.

Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli aktiivisia keskushermoston metastaaseja, jatkuvaa asteen ≥ 2 sensorista tai motorista neuropatiaa, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, jonka määritelmänä oli hemoglobiini A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ tai HbA1c $\geq 7\%$ ja liittyviä diabetesoireita, autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota vaativa sairaus, pneumoniitti tai muun tyyppinen interstitiaalinen keuhkosairaus.

Mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli: 22–91 vuotta); 77 % oli miehiä ja useimmat potilaat olivat valkoihoisia (67 %) tai aasialaisia (22 %). Potilaiden ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 0 (49 %), 1 (47 %) tai 2 (3 %). 47 %:lla potilaista lähtötilanteen HbA1c oli dokumentoidusti $< 5,7\%$. Lähtötilanteessa 95 %:lla potilaista oli metastaattinen uroteelisyöpä ja 5 %:lla oli leikkaukseen soveltumaton uroteelisyöpä. 72 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa sisäelinmetastaaseja, mukaan lukien 22 %:lla maksametastaaseja. 85 %:lla potilaista oli histologisesti uroteelikarsinooma, 6 %:lla oli uroteelikarsinooma, jossa oli mukana levyepiteelidifferentiaatiota, ja 2 %:lla oli muita uroteelikarsinooman sekamuotoisia histologisia variantteja. 46 %:lle potilaista ei voitu antaa sisplatiinia ja 54 % potilaalle voitiin antaa sisplatiinia satunnaistamisvaiheessa. Niistä 877 testatusta potilaasta, joiden kudoksesta voitiin arvioida PD-L1:n ilmentyminen, 58 %:lla oli PD-L1:tä ilmentäviä kasvaimia, joiden CPS-arvo oli ≥ 10 , ja 42 %:lla oli PD-L1:tä ilmentäviä kasvaimia, joiden CPS-arvo oli < 10 . Seuranta-ajan mediaani oli 17,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–37,2 kuukautta).

Ensisijaisia tehon tulosmuuttujia olivat kokonaiselinaika (OS) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS), jotka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Toissijaisia tehon tulosmuuttujia olivat objektiivinen vasteosasto (ORR), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Tutkimuksessa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa, osoitettiin tilastollisesti merkitseviä OS:n, PFS:n ja ORR:n parannuksia verrattuna gemsitabiiniin ja platinapohjaiseen kemoterapiaan.

Taulukossa 7 ja kuvissa 3 ja 4 on esitetty yhteenveto EV-302-tutkimuksen tehotuloksista.

Taulukko 7. EV-302-tutkimuksen tehotulokset

Päätetapahtuma	Padcev + pembrolitsumabi n = 442	Gemsitabiini + platina n = 444
Kokonaiselinaika		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Riskisuhde ^b (95 %:n CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
2-puolinen p-arvo ^c	< 0,00001	
Elinaika ilman taudin etenemistä^d		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Riskisuhde ^b (95 %:n CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
2-puolinen p-arvo ^c	< 0,00001	
Objektiivinen vasteprosentti (CR + PR)^{d,f}		
Vahvistettu ORR (%) (95 %:n CI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
2-puolinen p-arvo ^g	< 0,00001	
Vasteen kesto^{d,f}		
Mediaani kuukausina (95 %:n CI) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NR =NR = Not reached (ei saavutettu).

a. Perustuu täydentävään log-log-transformaatiomenetelmään (Collett, 1994).

b. Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii enfortumabivedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmää saavaa hoitohaaraa.

c. Perustuu stratifioituun log rank -testiin.

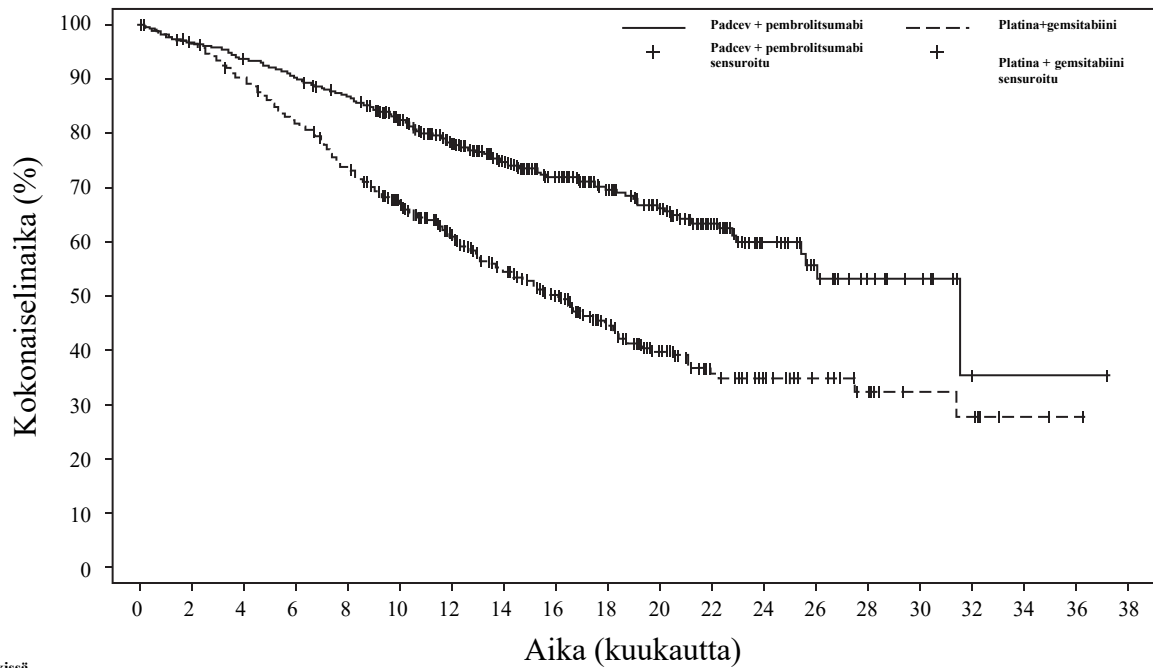
d. BICR:n RECIST v1.1 -kriteerien mukainen arviointi.

e. Perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään (Clopper 1934).

f. Sisältää vain potilaat, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus (n=437 enfortumabivedotiinia yhdessä pembrolitsumabin kanssa saaneessa hoitohaarassa, n=441 gemsitabiinia ja platinaa saaneessa hoitohaarassa). Vasteen kesto arvioitiin hoitoon vastanneiden osalta.

g. Perustuu Cochran-Mantel-Haenszelin testiin PD-L1-ilmentymisen, sisplatiinin soveltuvuuden ja maksametastaasien mukaan stratifioituna.

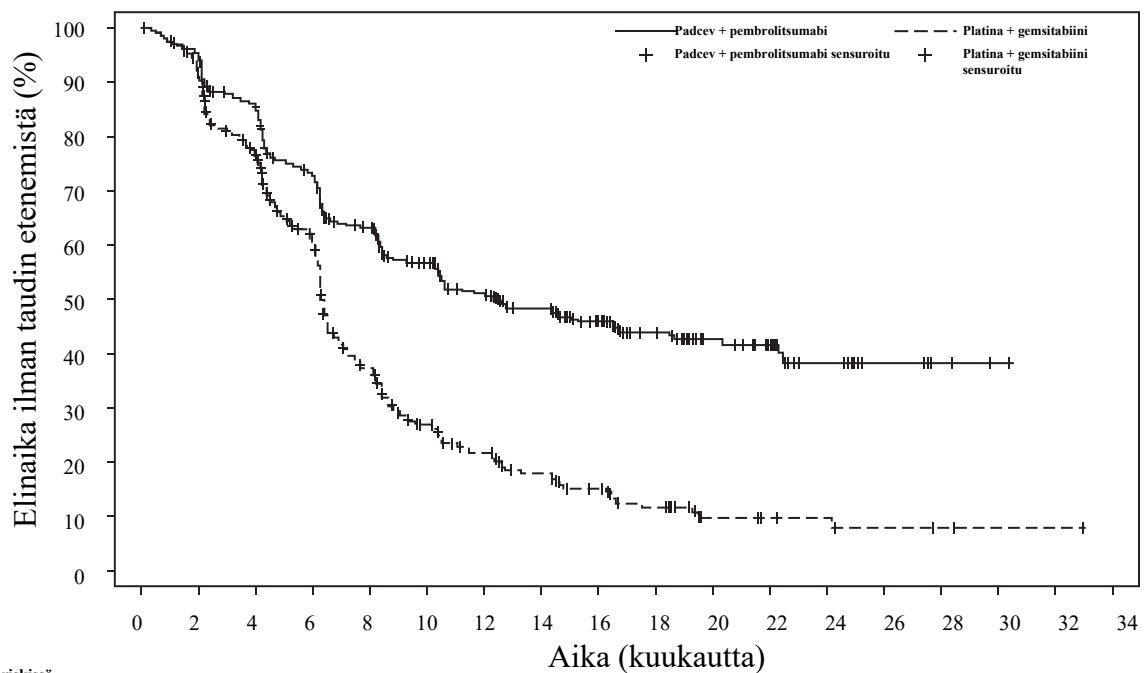
Kuva 3. Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselinajasta, EV-302



N riskissä

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

Kuva 4. Kaplan-Meier-käyrä elinajasta ilman taudin etenemistä, EV-302



N riskissä

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

EV-301

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

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

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

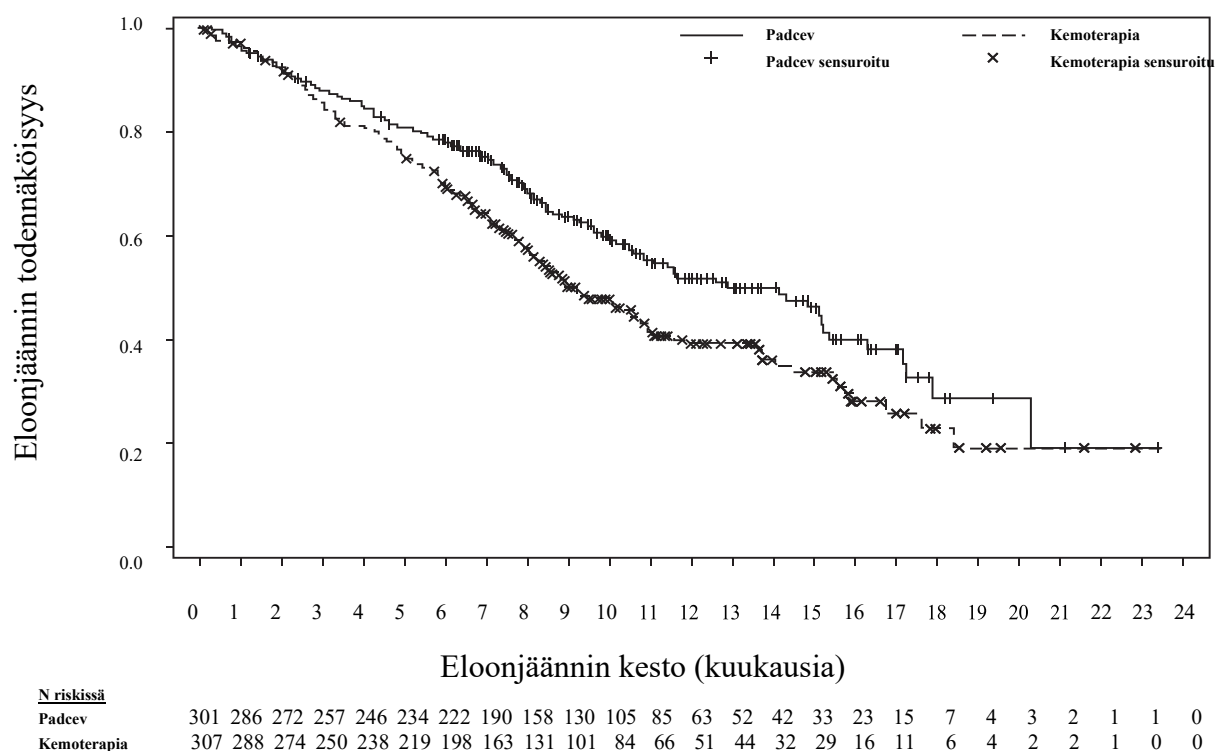
Taulukossa 8 on esitetty yhteenveto EV-301 -tutkimuksen tehotuloksista, kun seuranta-ajan mediaani oli 11,1 kuukautta (95 % CI: 10,6–11,6).

Taulukko 8. EV-301 -tutkimuksen tehotulokset

Päätetapahtuma	Padcev n=301	Kemoterapia n=307
Kokonaiselinaika (OS)		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Riskisuhde (95 %:n CI)	0,702 (0,556, 0,886)	
1-puolinen p-arvo	0,00142 ^a	
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS)^b		
Potilaiden määrä (%), joilla esiintyi tapahtumia	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Riskisuhde (95 %:n CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1-puolinen p-arvo	< 0,00001 ^c	
Objektiivinen vasteprosentti (CR + PR)^b		
ORR (%) (95 %:n CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-puolinen p-arvo	< 0,001 ^d	
Täydellinen vaste (%)	4,9	2,7
Osittainen vaste (%)	35,8	15,2
Vasteen kesto niillä, joilla esiintyi vaste		
Mediaani kuukausina (95 %:n CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

- Etukäteen määritetty tehon raja = 0,00679, 1-puolinen (mukautettuna havaituilla 301 kuolemalla).
- Tutkijan arvioima RECIST v1.1 -kriteerien mukaan.
- Etukäteen määritetty tehon raja = 0,02189, 1-puolinen (mukautettuna havaituilla 432 PFS1-tapahtumalla).
- Etukäteen määritetty tehon raja = 0,025, 1-puolinen (mukautettuna 100 %:n informaatiofraktiolla).

Kuva 5. Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselinajasta, EV-301



Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Erittyminen

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Rotu ja sukupuoli

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Kun käytettiin tietoja kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistuneilla potilailla oli metastaattinen uroteelisyöpä, populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ADC:lle altistumisessa ei ollut merkittäviä eroja ja konjugoitumattoman MMAE:n keskimääräisissä pitoisuuksissa havaittiin 37 %:n nousu aiemmin hoidettua, paikallisesti edennyt tai metastaattista uroteelisyöpää sairastavilla potilailla ja 16 %:n nousu aiemmin hoitamattomaa, paikallisesti edennyt tai metastaattista uroteelisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $1-1,5 \times \text{ULN}$ ja ASAT mikä tahansa tai kokonaisbilirubiini $\leq \text{ULN}$ ja ASAT > ULN) verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Enfortumabivedotiinia on tutkittu vain pienellä määrällä potilaita, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta ($n = 5$) tai vaikea maksan vajaatoiminta ($n = 1$). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini $> 1,5 \times \text{ULN}$ ja ASAT mikä tahansa) tai maksansiirron vaikutusta ADC:n tai konjugoitumattoman MMAE:n farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen ennusteet

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

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

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

In vitro -tutkimukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

Enfortumabivedotiinin ja pembrolitsumabin yhdistelmällä ei ole tehty nimenomaisia prekliinisiä turvallisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini

Histidiinihydrokloridimonohydraatti

Trehaloosidihydraatti

Polysorbaatti 20

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa

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

Laimennettu liuos infuusiopussissa

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

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Padcev 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, injektiopullossa

10 ml:n tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on harmaa bromobutylikumisuljin, 20 mm:n alumiinitiiiviste ja vihreä rengas ja vihreä korkki. Yksi pahvikotelo sisältää yhden injektiopullon.

Padcev 30 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, injektiopullossa

10 ml:n tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on harmaa bromobutylikumisuljin, 20 mm:n alumiinitiiiviste ja hopeanvärisen rengas ja keltainen korkki. Yksi pahvikotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu- ja anto-ohjeet

Käyttökuntoon saattaminen kerta-annosinjektiopullossa

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

Laimennus infuusiopussissa

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

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

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

Antaminen

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

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

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

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Sveitsi

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

Potilaan tietopaketti:

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

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, trehaloosidihydraattia ja polysorbaatti 20:ä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1615/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/ml

6. MUUTA

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, trehaloosidihydraattia ja polysorbaatti 20:ä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1615/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

i.v. käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/ml

6. MUUTA

POTILASKORTTI

PADCEV

(enfortumabivedotiini)

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

TÄRKEÄÄ TURVALLISUUSTIETOA POTILAILLE

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

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

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

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

TÄRKEÄÄ TIETOA TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE

- Tätä potilasta hoidetaan Padcev-lääkevalmisteella (enfortumabivedotiini), joka voi aiheuttaa vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (pääasiassa ensimmäisen hoitojakson aikana).
- Oireita ovat ihottuma tai kutina, joka pahenee tai uusiutuu hoidon jälkeen, ihorakkuloiden muodostuminen tai ihon kuoriutuminen, kivuliaat ihovauriot tai haavaumat suussa tai nenässä, nielussa tai sukupuolielinten alueella, kuume tai flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden turvotus.
- Kuume tai flunssan kaltaiset oireet voivat olla ensimmäinen merkki ihoreaktiosta. Potilaita on seurattava ihoreaktioiden varalta ensimmäisestä hoitojaksosta alkaen ja koko hoidon ajan. Paikallisia kortikosteroideja/antihistamiineja voidaan harkita lievien tai keskivaikeiden ihoreaktioiden hoitoon.
- Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä epäillään tai jos rakkulaisia ihovaurioita ilmenee, hoito on keskeytettävä **välittömästi** ja potilas ohjattava erikoissairaanhoidon. Histologinen varmistus on ratkaisevan tärkeää varhaisessa tunnistamisessa, sillä diagnoosi ja toimenpiteet voivat parantaa ennustetta.
- Jos ilmenee Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, asteen 4 tai toistuvia asteen 3 ihoreaktioita, hoito on lopetettava pysyvästi.
- Keskeytä hoito kuumeisen asteen 2, huononevan asteen 2 tai asteen 3 ihoreaktioiden ilmaantuessa, kunnes aste on ≤ 1 , jolloin hoitoa voi jatkaa samalla annostasolla tai harkita

annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla. Harkitse potilaan ohjaamista erikoissairaanhoidtoon.

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

Nimeni: _____

Puhelinnumeroni: _____

Yhteyshenkilö hätätilanteessa: _____

Yhteyshenkilön puhelinnumero hätätilanteessa: _____

Hematologi/Onkologi/Onkologian sairaanhoitaja: _____

Puhelinnumero: _____

Puhelinnumero aukioloaikojen jälkeen: _____

Sairaala, jossa minua hoidetaan: _____

Sairaalan yhteyshenkilö: _____

PADCEV-hoidon aloituspäivä: _____

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Padcev on ja mihin sitä käytetään

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

Tätä lääkettä käytetään yksinään tai yhdessä pembrolitsumabin kanssa aikuisille virtsarakkosyövän (uroteelikarsinooman) hoitoon.

Padcev-valmistetta annetaan ihmisille, kun heidän syöpänsä on levinnyt virtsarakon lihaskerrokseen ja mahdollisesti läheiseen imusolmukkeeseen, mutta ei kehon muihin osiin. Sitä käytetään ennen virtsarakon poistoleikkausta (neoadjuvanttihoito) ja jatketaan leikkauksen jälkeen (adjuvanttihoito), jotta syöpä ei uusiutuisi.

Padcev-valmistetta käytetään, kun syöpä on levinnyt tai sitä ei voi poistaa leikkauksella.

Yksinään käytettyä Padcev-valmistetta annetaan ihmisille, jotka ovat saaneet immunoterapialääkettä ja myös platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa.

Tätä lääkettä voidaan antaa yhdessä pembrolitsumabin kanssa. On tärkeää, että luet myös tämän toisen lääkkeen pakkausselosteen. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

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

Sinulle ei saa antaa Padcev-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille heti, jos:

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

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

- sinulla on korkean verensokerin oireita, kuten tihentynyttä virtsaamistarvetta, lisääntynyttä janon tunnetta, näön sumenemista, sekavuutta, uneliaisuutta, ruokahaluttomuutta, hedelmäntuoksuisia hengitystä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua. Verensokeriarvosi voi nousta korkeaksi hoidon aikana.
- sinulla on keuhkosairaus (keuhkotulehdus/interstitiaalinen keuhkosairaus) tai sinulla esiintyy uusia tai pahenevia oireita, kuten hengitysvaikeuksia, hengenahdistusta tai yskää. Näitä keuhkosairauksia voi esiintyä useammin, kun tätä lääkettä annetaan pembrolitsumabin kanssa. Jos niitä ilmenee, lääkäri voi keskeyttää hoidon, kunnes oireet häviävät, tai pienentää annostasi. Jos oireesi pahenevat, lääkäri saattaa lopettaa hoidon.
- sinulla on tai epäilet, että sinulla on infektio. Jotkut infektiot voivat olla vakavia ja hengenvaarallisia.
- sinulla on hermo-ongelmien (neuropatian) oireita, kuten tunnottomuutta, pistelyä tai pistelyn tunnetta käsissä tai jaloissa tai lihasheikkoutta. Jos niitä ilmenee, lääkäri voi keskeyttää hoidon, kunnes oireet häviävät, tai pienentää annostasi. Jos oireesi pahenevat, lääkäri saattaa lopettaa hoidon.
- sinulla on hoidon aikana silmävaivoja, kuten silmien kuivumista. Sinulle voi kehittyä silmien kuivumisongelmia Padcev-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Padcev

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

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

Raskaus ja imetys ja hedelmällisyys

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

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

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, kun aloitat tämän lääkkeen saamisen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Padcev-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen Padcev-annoksen jälkeen.

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

On suositeltavaa, että tätä lääkettä käyttävät miehet pakastuttavat siemennesteenäytteitä säilytykseen ennen hoidon aloittamista. On suositeltavaa, että mies ei siitä lapsia tämän lääkkeen käyttämisen aikana ja vähintään 4 kuukauteen lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

3. Miten Padcev-valmistetta käytetään

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

Saamasi Padcev-valmisteen määrä

Jos tätä lääkettä käytetään yksinään, suositeltu annos on 1,25 mg/kg jokaisen 28 päivän hoitajakson päivinä 1, 8 ja 15. Jos tätä lääkettä käytetään yhdessä pembrolitsumabin kanssa, suositeltu annos on 1,25 mg/kg jokaisen 21 päivän hoitajakson päivinä 1 ja 8. Lääkäri päättää, kuinka monta hoitajaksoa tarvitset.

Miten Padcev annetaan

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

Jos Padcev-annos jää väliin

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

Jos lakkaat saamasta Padcev-valmistetta

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Jotkin mahdolliset haittavaikutukset voivat olla vakavia:

- **Ihoreaktiot (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja muut vaikeat ihottumat, kuten symmetrinen lääkkeeseen liittyvä ihopoimu- ja taiveihottuma).** Kerro lääkärille viipymättä, jos sinulla ilmenee näitä vaikean ihoreaktion merkkejä: ihottuma tai kutina, joka pahenee jatkuvasti tai uusiutuu hoidon jälkeen, ihorakkulat tai ihon kuoriutuminen, kivuliaat hankaumat tai haavaumat suussa tai nenässä, nielussa tai genitaalialueella, kuume tai flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden turvotus (esiintymistiheys tuntematon).
- **Korkea verensokeri (hyperglykemia).** Kerro lääkärille viipymättä, jos sinulla ilmenee korkean verensokerin oireita, kuten tihentynyttä virtsaamistarvetta, lisääntynyttä janon tunnetta, näön sumenemista, sekavuutta, uneliaisuutta, ruokahaluttomuutta, hedelmäntuoksuista hengitystä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä).
- **Vakava diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea veren ketonipitoisuus, joka voi tehdä veren happamammaksi (diabeettinen ketoasidoosi)** (esiintymistiheys tuntematon).
- **Keuhko-ongelmat (keuhkotulehdus/interstitiaalinen keuhkosairaus).** Kerro viipymättä lääkärille, jos sinulla esiintyy uusia tai pahenevia oireita, kuten hengitysvaikeuksia, hengenahdistusta tai yskää (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- **Hermo-ongelmat (perifeerinen neuropatia, kuten motorinen neuropatia, sensomotorinen neuropatia, tuntohäiriö, alentunut kosketustunto ja lihasheikkous).** Kerro viipymättä lääkärille, jos sinulla esiintyy tunnottomuutta, pistelyä tai pistelyä käsissä tai jaloissa tai lihasheikkoutta (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä).
- **Padcev-valmisteen vuoto laskimosta kudoksiin infuusiokohdan ympärillä (ekstravasaatio).** Kerro lääkärille tai hakeudu viipymättä terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos havaitset infuusiokohdassa punoitusta, turvotusta, kutinaa tai epämukavuuden tunnetta. Jos Padcev-valmistetta vuotaa injektiokohdasta tai laskimosta ympäröivään ihoon ja kudoksiin, se voi aiheuttaa infuusiokohdan reaktion. Näitä reaktioita voi ilmetä heti infuusion saamisen jälkeen, mutta joskus ne ilmenevät päiviä infuusion jälkeen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- **Vakava infektio (sepsis), jossa bakteerit ja niiden toksinit kiertävät veressä ja aiheuttavat elinvaurioita** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- **Infektiot, joita esiintyy potilailla, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (sieni-infektiot)** (esiintymistiheys tuntematon).
- **Keuhkokuume (pneumonia)** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- **Infuusioon liittyvät reaktiot**
Tämäntyyppiset lääkkeet (monoklonaaliset vasta-aineet) voivat aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, kuten:
 - matala verenpaine
 - kielen turvotus
 - hengitysvaikeudet (hengenahdistus)
 - kuume
 - vilunväristykset
 - ihon punoitus
 - kutina
 - ihottuma
 - pahoinvointi (oksentelu)
 - yleinen huonovointisuus

- Yleensä tämäntyyppiset reaktiot ilmenevät muutamasta minuutista muutamaan tuntiin infuusion päättymisen jälkeen. Ne voivat kuitenkin kehittyä useita tunteja infuusion päättymisen jälkeen, mutta tämä on harvinaista. Infuusioon liittyviä reaktioita voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun Padcev-valmistetta on käytetty yhdessä pembrolitsumabin kanssa sellaisen virtsarakkosyövän hoitoon, joka on levinnyt virtsarakon lihaskerrokseen ja mahdollisesti läheiseen imusolmukkeeseen, mutta ei muihin kehon osiin tai joka on levinnyt tai jota ei voi leikata:

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

- virtsatieinfektio
- vähäinen punasolumäärä (anemia)
- pahoinvointi, ripuli ja oksentelu
- väsymys
- ruokahaluttomuus
- makuaistin muutokset
- silmien kuivuminen
- hiustenlähtö
- painon lasku
- kuiva tai kutiava iho
- litteät tai punaiset kohoumat iholla
- maksaentsyymiarvojen kohoaminen (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] tai alaniiniaminotransferaasi [ALAT])
- kilpirauhasen toiminnan väheneminen (hypotyreoosi).

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- vähäinen valkosolumäärä (leukopenia)
- poikkeava kävely (kävelyhäiriö)
- silmien punoitus
- nokkosihottuma
- ihon punoitus
- ihottuma
- tulehtuneet, kutiavat, halkeilevat ja karheat iholaikut
- kämmenien tai jalkapohjien punoitus ja pistely
- ihon kuoriutuminen
- suun haavauma
- ihottuma, johon liittyy seuraavia oireita: kutina, punoitus, punaiset kohoumat tai punaiset laikut iholla, nesteellä täyttyneet rakkulat, suuret rakkulat, ihovauriot
- lipaasiarvon kohoaminen (verikoe, jolla tutkitaan haiman toimintaa)
- lihastulehdus (myosiitti)
- verihiutaleiden vähyys, mikä voi aiheuttaa verenvuotoa ja mustelmia (trombosytopenia).

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- ihoärsytys
- polttelun tunne iholla
- hermojen toiminnan ongelmat, jotka aiheuttavat outoja tuntemuksia tai liikeongelmia
- allerginen reaktio iholla
- ihottuma, johon liittyy seuraavia oireita: rengasmaiset iholaikut, ihon kuoriutuminen, matala nesteellä täyttynyt rakkula

- ihon kuoriutuminen eri puolilla kehoa
- tulehdus ihotaiepeissa, nivuset mukaan luettuna
- rakkulat tai rakkulamaiset vauriot iholla
- tulehdus tai kutina säärissä ja jaloissa.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- vähäinen valkosolumäärä, johon voi liittyä kuumetta
- ihon värinmuutos tai epänormaali tummuminen (hyperpigmentaatio, värjäytyminen, pigmenttihäiriö).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun Padcev-valmistetta on käytetty yksinään:

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

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

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- vähäinen valkosolumäärä (leukopenia)
- poikkeava kävely (kävelyhäiriö)
- silmien punoitus
- nokkosihottuma
- ihon punoitus
- tulehtuneet, kutiavat, halkeilevat ja karheat iholaikut
- kämmenien tai jalkapohjien punoitus ja pistely
- ihon kuoriutuminen
- suun haavauma
- ihottuma, johon liittyy seuraavia oireita: kutina, punoitus, punaiset kohoumat tai punaiset laikut iholla, nesteellä täyttyneet rakkulat, suuret rakkulat, ihovauriot
- verihiutaleiden vähyys, mikä voi aiheuttaa verenvuotoa ja mustelmia (trombosytopenia).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- ihoärsytys
- polttelun tunne iholla
- hermojen toiminnan ongelmat, jotka aiheuttavat outoja tuntemuksia tai liikeongelmia
- lihaskoon pieneneminen
- verirakkula
- allerginen reaktio iholla

- ihottuma, johon liittyy seuraavia oireita: rengasmaiset iholaikut, ihon kuoriutuminen, matala nesteellä täyttynyt rakkula
- ihon kuoriutuminen eri puolilla kehoa
- tulehdus ihotaiepeissa, nivuset mukaan luettuna
- rakkulat tai rakkulamaiset vauriot iholla
- tulehdus tai kutina sääriissä ja jaloissa.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- vähäinen valkosolumäärä, johon voi liittyä kuumetta
- ihon värinmuutos tai epänormaali tummuminen (hyperpigmentaatio, värjäytyminen, pigmenttihäiriö).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Padcev-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Padcev sisältää

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

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Padcev toimitetaan laatikossa, jossa on 1 lasinen injektiopullo.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22483858

Latvija

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

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

Valmistelu- ja anto-ohjeetKäyttökuntoon saattaminen kerta-annosinjektiopullossa

1. Noudata syöpälääkevalmisteita koskevia asianmukaisia käsittely- ja hävitystoimenpiteitä.
2. Käytä käyttökuntoon saattamiseen ja annostusliuosten valmistamiseen asianmukaista aseptista tekniikkaa.
3. Laske suositeltu annos potilaan painon perusteella, jotta voit määrittää tarvittavien injektiopullojen määrän ja vahvuuden (20 mg tai 30 mg).
4. Saata jokainen injektiopullo käyttökuntoon seuraavasti ja mikäli mahdollista ohjaa steriili injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon seinämiä pitkin, ei suoraan kylmäkuivattuun kuiva-aineeseen:
 - a. 20 mg:n injektiopullo: Lisää 2,3 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, mikä tuottaa enfortumabivedotiinin vahvuudeksi 10 mg/ml.
 - b. 30 mg:n injektiopullo: Lisää 3,3 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, mikä tuottaa enfortumabivedotiinin vahvuudeksi 10 mg/ml.

5. Pyöritä jokaista injektiopulloa hitaasti, kunnes sisältö on liennut kokonaan. Anna käyttökuntoon saatetun injektiopullon (saatettujen injektiopullojen) seistä vähintään 1 minuutin ajan, kunnes kuplat ovat hävinneet. Injektiopulloa ei saa ravistaa. Ei saa altistaa suoralle auringonvalolle.
6. Liuos on tarkastettava visuaalisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Hävitä kaikki injektiopullot, joissa on näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia.

Laimennus infuusiopussissa

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

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

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

Antaminen

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

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

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

Hävitäminen

Padcev on kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt enfortumabivedotiinia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kliinisistä tutkimuksista ja spontaaniraporteista saatavilla olevien leukopeniaa, sieni-infektioita ja virtsatieinfektioita koskevien tietojen perusteella sekä ottaen huomioon, että joissakin tapauksissa haittatapahtuman ja lääkehoidon välillä oli läheinen ajallinen yhteys ja että leukopenian osalta havaittiin sekä positiivinen dechallenge (oireiden häviäminen altistuksen jälkeen) että positiivinen rechallenge (haittavaikutuksen palaaminen lääkkeen uudelleenaltistuksen jälkeen), PRAC katsoo, että enfortumabivedotiinin ja leukopenian, sieni-infektioiden sekä virtsatieinfektioiden välinen syy-yhteys on vähintäänkin mahdollinen. Enfortumabivedotiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja tulee muuttaa tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Enfortumabivedotiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että enfortumabivedotiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.