

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

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

## 1. HEITI LYFS

Padcev 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Padcev 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít til beinhvít frostþurrkað duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Krabbamein í þvagblöðru sem er ífarandi í vöðva (MIBC)

Padcev í samsettri meðferð með pembrólízumabi sem undirbúningsmeðferð og síðan sem viðbótarmeðferð eftir brotnám þvagblöðru, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með skurðtækt þvagblöðrukrabbamein sem er ífarandi í vöðva og uppfylla ekki skilyrði fyrir krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur cisplatín.

Þvagfæraþekjukrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum

Padcev í samsettri meðferð með pembrólízumabi er ætlað sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein óskurðtækt eða með meinvörpum, sem uppfylla skilyrði fyrir krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu.

Staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, eða með meinvörpum

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

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

### Skammtar

**Tafla 1. Ráðlagður skammtur af enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi\***

| Ábending                                                                                     | Ráðlagður skammtur af enfortúmab vedótíni                                                                             | Meðferðarlengd                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Undirbúnings- og viðbótarmeðferð við krabbameini í þvagblöðru sem er ífarandi í vöðva (MIBC) | Enfortúmab vedótín 1,25 mg/kg (að hámarki upp að 125 mg fyrir sjúklinga $\geq 100$ kg) á dögum 1 og 8 í 21 dags lotu. | <u>Sjúklingar sem uppfylla ekki skilyrði til að fá cisplatín</u><br>Undirbúningsmeðferð: 3 lotur eða þar til sjúkdómur ágerist og útilokar læknaði brotnám þvagblöðru eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.<br><br>Viðbótarmeðferð: 6 lotur eða þar til sjúkdómur tekur sig upp eða óviðunandi eiturverkanir koma fram. |
| Þvagfæraþekjukrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum                                 | Enfortúmab vedótín 1,25 mg/kg (að hámarki upp að 125 mg fyrir sjúklinga $\geq 100$ kg) á dögum 1 og 8 í 21 dags lotu. | Þar til sjúkdómur ágerist eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.                                                                                                                                                                                                                                                         |

\*Gefa skal sjúklingum pembrólízúmab á eftir enfortúmab vedótíni þegar lyfin eru gefin á sama degi. Upplýsingar um viðbótarskammta pembrólízúmabs er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pembrólízúmab.

**Tafla 2. Ráðlagður skammtur af enfortúmab vedótíni í einlyfjameðferð**

| Ábending                                                            | Ráðlagður skammtur af enfortúmab vedótíni                                                                                 | Meðferðarlengd                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, eða með meinvörpum | Enfortúmab vedótín 1,25 mg/kg (að hámarki upp að 125 mg fyrir sjúklinga $\geq 100$ kg) á dögum 1, 8 og 15 í 28 daga lotu. | Þar til sjúkdómur ágerist eða óviðunandi eiturverkanir koma fram. |

**Tafla 3. Ráðlögð skammtaminnkun enfortúmab vedótíns vegna aukaverkana**

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

### Skammtabreytingar

**Tafla 4. Skammtahlé, skammtaminnkun og stöðvun meðferðar með enfortúmab vedótíni**

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

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi [heildarbilirúbín 1 til  $1,5 \times$  efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín  $\leq$  ULN og ASAT > ULN]. Enfortúmab vedótín hefur aðeins verið rannsakað hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi. Gert er ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi auki altæka útsetningu fyrir MMAE (frumudrepandi lyfinu), þess vegna á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana. Vegna takmarkaðra upplýsinga hjá sjúklingum með meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi er ekki hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Notkun enfortúmab vedótíns á ekki við hjá börnum við ábendingunni staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, eða með meinvörpum, og krabbamein í þvagblöðru sem er ífarandi í vöðva.

#### Lyfjagjöf

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

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

### **4.3 Frábendingar**

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

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

#### Húðviðbrögð.

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

Greint hefur verið frá vægum eða meðalmiklum húðviðbrögðum, einkum dröfnuörðuútbrotum með enfortúmab vedótíni. Tíðni húðviðbragða var hærri þegar enfortúmab vedótín var gefið í samsettri meðferð með pembrólízúmabi samanborið við enfortúmab vedótín sem einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Verulegar aukaverkanir í húð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos sem leiddu til dauða hafa einnig komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni, aðallega í fyrstu meðferðarlotu.

Fylgjast skal með húðviðbrögðum hjá sjúklingum allt frá fyrstu lotu og til loka meðferðar. Íhuga má viðeigandi meðferð, eins og staðbundna barkstera og andhistamín við vægum eða meðalmiklum húðviðbrögðum. Við grun um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos eða ef húðskemmd með blöðrum kemur fram skal tafarlaust gera hlé á meðferð og vísa til sérfræðings; vefjafræðileg

staðfesting er mikilvæg, þ.m.t. að íhuga töku margþættra vefjasýna til að bera snemma kennsl á húðviðbrögðin þar sem greining og inngríp geta bætt horfur. Stöðva skal gjöf Padcev fyrir fullt og allt við staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos, húðviðbrögð af stigi 4 eða endurtekin húðviðbrögð af 3. stigi. Við húðviðbrögð af stigi 2 með versnun, stigi 2 með hita eða stigi 3 skal gera hlé á meðferð til stigs  $\leq 1$  og íhuga tilvísun til sérfræðings. Hefja skal meðferð að nýju á sama skammtaþrepi eða íhuga að minnka skammtinn um eitt skammtaþrep (sjá kafla 4.2).

#### Millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur

Alvarleg, lífshættuleg eða banvæn millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni. Tíðni millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms, þ.m.t. alvarleg tilvik, var hærri þegar enfortúmab vedótín var gefið í samsettri meðferð með pembrólízúmabi samanborið við enfortúmab vedótín sem einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með teiknum og einkennum sem benda til millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms á borð við súrefnisskort, hósta, mæði eða íferð í lungum samkvæmt myndgreiningu.

Gefa skal barkstera ef um er að ræða tilvik af stigi  $\geq 2$  (t.d. upphafsskammt sem nemur 1-2 mg/kg/dag af prednisóni eða samsvarandi og minnka síðan skammta smátt og smátt).

Gera skal hlé á meðferð með Padcev ef millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur nær stigi 2 og íhuga að minnka skammta. Stöðva skal gjöf Padcev fyrir fullt og allt ef millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur nær stigi  $\geq 3$  (sjá kafla 4.2).

#### Blóðsykurshækkun

Blóðsykurshækkun og ketónblóðsýring af völdum sykursýki þ.m.t. banvæn tilvik komu fram hjá sjúklingum með eða án undirliggjandi sykursýki sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni (sjá kafla 4.8). Blóðsykurshækkun kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem voru þegar með blóðsykurshækkun eða háan líkamsþyngdarstuðul ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Sjúklingar með upphafsgildi HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  voru útilokaðir úr klíniskum rannsóknum. Fylgjast skal með blóðsykursgildum hjá sjúklingum með sykursýki eða blóðsykurshækkun eða áhættuþætti þess efnis fyrir gjöf og reglulega meðan á meðferðinni stendur, eins og klínískt á við. Ef blóðsykur er hækkaður  $>13,9$  mmól/l ( $>250$  mg/dl) skal gera hlé á meðferð með Padcev þar til blóðsykur er  $\leq 13,9$  mmól/l ( $\leq 250$  mg/dl) og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2).

#### Alvarlegar sýkingar og tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum eins og sýklasótt eða lungnabólga (þ.m.t. banvæn) og tækifærissýkingum eins og sveppasýkingum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Padcev. Fylgjast skal náið með sjúklingum meðan á meðferð stendur vegna hugsanlegra alvarlegra sýkinga og tækifærissýkinga sem geta komið fram.

#### Úttaugakvilli

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

## Augnkvillar

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

## Utanæðablæðing á innrennslisstað

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

## Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur og getnaðarvarnir

Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega hættu fyrir fóstrið (sjá kafla 4.6 og 5.3). Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að taka þungunarpróf sjö dögum áður en meðferð með enfortúmab vedótíni er hafin og að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Körlum sem meðhöndlaðir eru með enfortúmab vedótíni er ráðlagt frá því að geta barn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af Padcev.

## Upplýsingapakki fyrir sjúkling

Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að ræða við sjúklinginn um áhættu af meðferð með Padcev meðal annars samsettrar meðferðar með pembrólízumabi. Afhenda skal sjúklingnum fylgiseðillinn og sjúklingakort með hverri ávísun.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

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

## Áhrif annarra lyfja á enfortúmab vedótín

### *CYP3A4 hemlar, hvarfefni eða virkjar*

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

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

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

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðlagt er að taka þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar innan 7 daga áður en meðferð er hafin. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Körlum sem meðhöndlaðir eru með enfortúmab vedótíni er ráðlagt frá því að geta barn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af Padcev.

### Meðganga

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

### Brjóstagjöf

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

### Frjósemi

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

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

#### *Enfortúmab vedótín í samsettri meðferð með pembrólízúmabi*

Þegar enfortúmab vedótín er gefið samhliða pembrólízúmabi skal skoða samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pembrólízúmab áður en meðferð er hafin.

#### Krabbamein í þvagblöðru sem er ífarandi í vöðva

Öryggi enfortúmab vedótíns var metið í samsettri meðferð með pembrólízúmabi hjá 167 sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn 1,25 mg/kg skammt af enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi í 3. stigs rannsókn (EV-303) (sjá töflu 5). Sjúklingar fengu enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi í 6,3 mánuði að miðgildi (á bilinu: 0,03 til 19,7 mánuðir). Lengd meðferðar með enfortúmab vedótíni einu sér var 5,5 mánuðir að miðgildi (á bilinu: 0,03 til 14,1 mánuður).

Algengustu aukaverkanir með enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi voru kláði (47,3%), hárlos (34,7%), niðurgangur (34,1%), þreyta (32,3%), blóðleysi (30,5%), minnkuð matarlyst (28,1%), bragðtruflun (28,1%), ógleði (25,7%), útbrot (25,1%), hækkuð gildi aspartat-amínótransferasa (24%),

þyngdartap (19,8%) hækkuð gildi alanín-aminótransferasa (19,2%), dröfnuörðubrot (16,2%), húðþurrkur (15%), skjaldvakabrestur (14,4%), útlægur skyntaugakvilli (13,8%), blóðsykurshækkun (12,6%) og útlægur taugakvilli (10,2%).

Algengasta alvarlega aukaverkunin ( $\geq 2\%$ ) var niðurgangur (2,4%). Fjörutíu og eitt prósent sjúklinga hættu meðferð með enfortúmab vedótíni fyrir fullt og allt vegna aukaverkana; algengasta aukaverkunin ( $\geq 2\%$ ) sem leiddi til þess að meðferð var hætt var útlægur skyntaugakvilli (2,4%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að gera þurfti hlé á meðferð með enfortúmab vedótíni komu fram hjá 44% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 2\%$ ) sem leiddu til þess að gera þurfti hlé á meðferð voru niðurgangur (4,2%), útbrot (4,2%), daufkyrningafæð (3,6%), þreyta (3%), blóðsykurshækkun (3%) og kláði (2,4%).

Aukaverkanir sem leiddu til minnkunar á skammti enfortúmab vedótíns komu fram hjá 17% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 2\%$ ) sem leiddu til þess að minnka þurfti skammta voru útbrot (2,4%) og þyngdartap (2,4%).

#### *Þvagfærabekjukrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum*

Öryggi enfortúmab vedótíns var metið í samsettri meðferð með pembrólízúmabi hjá 564 sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn 1,25 mg/kg skammt af enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi í einni 2. stigs rannsókn (EV-103) og einni 3. stigs rannsókn (EV-302) (sjá töflu 5). Sjúklingar fengu enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi í 9,4 mánuði að miðgildi (á bilinu: 0,3 til 34,4 mánuðir).

Algengustu aukaverkanir með enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi voru útlægur skyntaugakvilli (53,4%), kláði (41,1%), þreyta (40,4%), niðurgangur (39,2%), hárlos (38,5%), dröfnuörðubrot (36%), þyngdartap (36%), minnkuð matarlyst (33,9%), ógleði (28,4%), blóðleysi (25,7%), bragðtruflun (24,3%), húðþurrkur (18,1%), hækkuð gildi alanín-aminótransferasa (16,8%), blóðsykurshækkun (16,7%), hækkuð gildi aspartat-aminótransferasa (15,4%), augnþurrkur (14,4%), uppköst (13,3%), dröfnubrot (11,3%), skjaldvakabrestur (10,5%) og daufkyrningafæð (10,1%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ( $\geq 2\%$ ) voru niðurgangur (3%) og millivefslungnabólga (2,3%). Þrjátíu og sex prósent sjúklinga hættu meðferð með enfortúmab vedótíni fyrir fullt og allt vegna aukaverkana; algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 2\%$ ) sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru útlægur skyntaugakvilli (12,2%) og dröfnuörðubrot (2%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að gera þurfti hlé á meðferð með enfortúmab vedótíni komu fram hjá 72% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 2\%$ ) sem leiddu til þess að hlé var gert á meðferð voru útlægur skyntaugakvilli (17%), dröfnuörðubrot (6,9%), niðurgangur (4,8%), þreyta (3,7%), millivefslungnabólga (3,7%), blóðsykurshækkun (3,4%), daufkyrningafæð (3,2%), hækkuð gildi alanín-aminótransferasa (3%), kláði (2,3%) og blóðleysi (2%).

Aukaverkanir sem leiddu til minnkunar á skammti enfortúmab vedótíns komu fram hjá 42,4% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 2\%$ ) sem leiddu til skammtaminnkunar voru útlægur skyntaugakvilli (9,9%), dröfnuörðubrot (6,4%), þreyta (3,2%), niðurgangur (2,3%) og daufkyrningafæð (2,1%).

#### *Enfortúmab vedótín sem einlyfjameðferð*

Öryggi enfortúmab vedótíns sem einlyfjameðferð var metið hjá 793 sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn 1,25 mg/kg skammt af enfortúmab vedótíni í tveimur 1. stigs rannsóknum (EV-101 og EV-102), þremur 2. stigs rannsóknum (EV-103, EV-201 og EV-203) og einni 3. stigs rannsókn (EV-301) (sjá töflu 5). Sjúklingar voru útsettir fyrir enfortúmab vedótíni í 4,7 mánuði að miðgildi (á bilinu: 0,3 til 55,7 mánuðir).

Algengustu aukaverkanir með enfortúmab vedótíni voru hármisssir (47,7%), minnkuð matarlyst (47,2%), þreyta (46,8%), niðurgangur (39,1%), útlægur skyntaugakvilli (38,5%), ógleði (37,8%), kláði (33,4%), bragðtruflun (30,4%), blóðleysi (29,1%), þyngdartap (25,2%), dröfnuörðuútbrot (23,6%), húðþurrkur (21,8%), uppköst (18,7%), hækkuð gildi aspartat-aminótransferasa (17%), blóðsykurshækkun (14,9%), augnþurrkur (12,7%), hækkuð gildi alanín-aminótransferasa (12,7%) og útbrot (11,6%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ( $\geq 2\%$ ) voru niðurgangur (2,1%) og blóðsykurshækkun (2,1%). Tuttugu og eitt prósent sjúklinga hættu meðferð með enfortúmab vedótíni fyrir fullt og allt vegna aukaverkana; algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt ( $\geq 2\%$ ) var útlægur skyntaugakvilli (4,8%). Aukaverkanir sem leiddu til þess að gera þurfti hlé á skömmtum komu fram hjá 62% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að gera þurfti hlé á skömmtum ( $\geq 2\%$ ) voru útlægur skyntaugakvilli (14,8%), þreyta (7,4%), dröfnuörðuútbrot (4%), hækkuð gildi aspartat-aminótransferasa (3,4%), hækkuð gildi alanín-aminótransferasa (3,2%), blóðleysi (3,2%), blóðsykurshækkun (3,2%), minnkaður fjöldi daufkyrninga (3%), niðurgangur (2,8%), útbrot (2,4%) og útlægur hreyfitaugakvilli (2,1%). Þrjátíu og átta prósent sjúklinga þurftu minni skammt vegna aukaverkana; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til skammtaminnkunar ( $\geq 2\%$ ) voru útlægur skyntaugakvilli (10,3%), þreyta (5,3%), dröfnuörðuútbrot (4,2%) og minnkuð matarlyst (2,1%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum með enfortúmab vedótíni sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með pembrólízúmabi, eða úr tilkynningum eftir markaðssetningu enfortúmab vedótíns, eru taldar upp eftir tíðni í þessum kafla. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 5. Aukaverkanir hjá sjúklingum í meðferð með enfortúmab vedótíni**

| Tíðni                                         | Einlyfjameðferð                                                          | Í samsettri meðferð með pembrólízúmabi                                   |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> |                                                                          |                                                                          |
| Mjög algengar                                 | Þvagfærasýking                                                           | Þvagfærasýking                                                           |
| Algengar                                      | Sýklasótt, lungnabólga                                                   | Sýklasótt, lungnabólga                                                   |
| Tíðni ekki þekkt <sup>1</sup>                 | Sveppasýking                                                             | Sveppasýking                                                             |
| <b>Blóð og eitlar</b>                         |                                                                          |                                                                          |
| Mjög algengar                                 | Blóðleysi                                                                | Blóðleysi                                                                |
| Algengar                                      | Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð                                             | Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð                                             |
| Tíðni ekki þekkt <sup>1</sup>                 | Daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita, minnkaður fjöldi daufkyrninga | Daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita, minnkaður fjöldi daufkyrninga |
| <b>Innkirtlar</b>                             |                                                                          |                                                                          |
| Mjög algengar                                 |                                                                          | Skjaldvakabrestur                                                        |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                   |                                                                          |                                                                          |
| Mjög algengar                                 | Blóðsykurshækkun, minnkuð matarlyst                                      | Blóðsykurshækkun, minnkuð matarlyst                                      |
| Tíðni ekki þekkt <sup>1</sup>                 | Ketónblóðsýring af völdum sykursýki                                      | Ketónblóðsýring af völdum sykursýki                                      |
| <b>Taugakerfi</b>                             |                                                                          |                                                                          |
| Mjög algengar                                 | Útlægur skyntaugakvilli, bragðtruflun                                    | Útlægur skyntaugakvilli, bragðtruflun                                    |
| Algengar                                      | Úttaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur                        | Úttaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur                        |

| <b>Tíðni</b>                                             | <b>Einlyfjameðferð</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Í samsettri meðferð með pembrólízúmabi</b>                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | skynhreyfitaugakvilli, náladofi, snertiskynsminnkun, truflanir á göngulagi, vöðvamáttleysi                                                                                                                      | skynhreyfitaugakvilli, náladofi, snertiskynsminnkun, truflanir á göngulagi, vöðvamáttleysi, taugaskemmdir                                                                         |
| Sjaldgæfar                                               | Afmýlandi fjöltaugakvilli, fjöltaugakvilli, taugaskemmdir, hreyfitruflun, skyntruflun, vöðvarýrnun, taugaverkur, ristarbeygjulömun, skynmissir, sviðatilfinning í húð, sviðatilfinning                          | Skyntuflun, fjöltaugakvilli, vöðvaslen, taugaverkur, ristarbeygjulömun, sviðatilfinning í húð                                                                                     |
| <b>Augu</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |
| Mjög algengar                                            | Augnþurrkur                                                                                                                                                                                                     | Augnþurrkur                                                                                                                                                                       |
| <b>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</b>                 |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |
| Algengar                                                 | Millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur <sup>2</sup>                                                                                                                                                      | Millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur <sup>2</sup>                                                                                                                        |
| <b>Meltingarfæri</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |
| Mjög algengar                                            | Niðurgangur, uppköst, ógleði                                                                                                                                                                                    | Niðurgangur, uppköst, ógleði                                                                                                                                                      |
| <b>Húð og undirhúð</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |
| Mjög algengar                                            | Hármissir, kláði, útbrot, dröfnuörðuútbrot, húðþurrkur                                                                                                                                                          | Hármissir, kláði, dröfnuörðuútbrot, húðþurrkur                                                                                                                                    |
| Algengar                                                 | Lyfjaútbrot, húðflögnun, tárubólga, blöðruhúðbólga, blöðrur, munnbólga, handa-fótaheilkenni, exem, roðapöt, roðaútbrot, dröfnuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, blöðruútbrot                                     | Útbrot, húðflögnun, tárubólga, blöðruhúðbólga, blöðrur, munnbólga, handa-fótaheilkenni, exem, roðapöt, roðaútbrot, dröfnuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, blöðruútbrot, húðbólga  |
| Sjaldgæfar                                               | Útbreidd skinnflagningsbólga, regnbogaroði, útbrot með húðflögnun, blöðrusóttarlíki, dröfnublöðruútbrot, húðbólga, ofnæmishúðbólga, snertiofnæmi, roðapöt í húðfellingum, húðerting, stöðuhúðbólga, blöðblöðrur | Lyfjaútbrot, útbreidd skinnflagningsbólga, regnbogaroði, útbrot með húðflögnun, blöðrusóttarlíki, ofnæmishúðbólga, snertiofnæmi, roðapöt í húðfellingum, húðerting, stöðuhúðbólga |
| Tíðni ekki þekkt <sup>1</sup>                            | Húðþekjudrepslos, oflitun húðar, mislitun húðar, röskun litarefna, Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju, samhverf lyfjatengd útbrot í húðfellingum                                                        | Húðþekjudrepslos, oflitun húðar, mislitun húðar, röskun litarefna, Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju, samhverf lyfjatengd útbrot í húðfellingum                          |
| <b>Stoðkerfi og bandvefur</b>                            |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |
| Sjaldgæfar                                               |                                                                                                                                                                                                                 | Vöðvabólga                                                                                                                                                                        |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |
| Mjög algengar                                            | Þreyta                                                                                                                                                                                                          | Þreyta                                                                                                                                                                            |
| Algengar                                                 | Leki lyfs utan æðar á innrennslisstað                                                                                                                                                                           | Leki lyfs utan æðar á innrennslisstað                                                                                                                                             |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>                              |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                   |
| Mjög algengar                                            | Hækkuð gildi alanín-aminótransferasa, hækkuð gildi aspartat-aminótransferasa, þyngdartap                                                                                                                        | Hækkuð gildi alanín-aminótransferasa, hækkuð gildi aspartat-aminótransferasa, þyngdartap                                                                                          |

| Tíðni                                             | Einlyfjameðferð           | Í samsettri meðferð með pembrólízúmabi |
|---------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| Algengar                                          |                           | Hækkuð gildi lípasa                    |
| <b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b> |                           |                                        |
| Algengar                                          | Innrennslistengd viðbrögð | Innrennslistengd viðbrögð              |

<sup>1</sup>Byggt á reynslu eftir alþjóðlega markaðssetningu.

<sup>2</sup>Felur í sér millivefslungnabólgu, ónæmismiðlaðan lungnasjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm, ógegnsæi lungna, sjálfsofnæmislungnasjúkdóm, trefjunarlungnabólgu, lungnatrefjun, eiturveirun á lungu, lungnasarklíki og sarklíki.

## Lýsing á völdum aukaverkunar

### *Ónæmingargeta*

Ónæmingargeta gegn enfortúmab vedótíni var prófuð hjá alls 159 sjúklingum eftir samsetta meðferð með enfortúmab vedótíni og pembrólízúmabi til meðferðar á krabbameini í þvagblöðru sem er ífarandi í vöðva; staðfest var að 3 sjúklingar voru jákvæðir í upphafi hvað varðar mótefni gegn lyfinu (ADA) og hjá sjúklingum sem voru neikvæðir í upphafi (n=156) voru 2 (1,3%) jákvæðir eftir upphafsgildi.

Ónæmingargeta gegn enfortúmab vedótíni var prófuð hjá alls 490 sjúklingum eftir samsetta meðferð með enfortúmab vedótíni og pembrólízúmabi til meðferðar á þvagfæraþekjukrabbameini sem er óskurðtækt eða með meinvörpum; staðfest var að 24 sjúklingar voru jákvæðir í upphafi hvað varðar mótefni gegn lyfinu (ADA) og hjá sjúklingum sem voru neikvæðir í upphafi (n=466) voru alls 14 (3%) jákvæðir eftir upphafsgildi.

Ónæmingargeta gegn enfortúmab vedótíni var prófuð hjá alls 697 sjúklingum eftir 1,25 mg/kg einlyfjameðferð; staðfest var að 16 sjúklingar voru jákvæðir í upphafi hvað varðar mótefni gegn lyfinu (ADA) og hjá sjúklingum sem voru neikvæðir í upphafi (n=681) voru samtals 24 (3,5%) jákvæðir eftir upphafsgildi.

Tíðni mótefnamyndunar gegn enfortúmab vedótíni sem kom fram við meðferð var í samræmi við mat eftir lyfjagjöf með enfortúmab vedótíni sem einlyfjameðferð og í samsettri meðferð með pembrólízúmabi.

Vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga með mótefni gegn Padcev er ekki hægt að draga ályktanir um hugsanleg áhrif mótefnamyndunar á verkun, öryggi og lyfjahvörf.

### *Húðviðbrögð*

Í klínískum rannsóknum á enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi, komu fram húðviðbrögð hjá 89% (648) af 731 sjúklingi og meirihluti þessara húðviðbragða voru m.a. dröfnuörðuútbrot, dröfnuútbrot, útbrot og örðuútbrot. Veruleg húðviðbrögð (3. eða 4. stigs) komu fram hjá 19% (135) sjúklinga (3. stigs: 17%, 4. stigs: 2%). Einn sjúklingur fékk húðþekjudrepslos sem leiddi til dauða. Tíminn þar til veruleg húðviðbrögð komu fram var 1,6 mánuðir að miðgildi (á bilinu: 0,1 til 17,2 mánuðir). Af þeim sjúklingum sem fengu húðviðbrögð og upplýsingar um bata lágu fyrir (n=496) gengu einkenni alveg til baka hjá 76%, að hluta til hjá 16% og enginn bati sást hjá 8% þegar þeir gengust undir síðasta mat. Af þeim 24% sjúklinga sem voru með eftirstandandi húðviðbrögð við lokamat voru 25% með  $\geq 2$ . stigs tilvik.

Í klínískum rannsóknum á enfortúmab vedótíni sem einlyfjameðferð komu húðviðbrögð fram hjá 57% (452) af þeim 793 sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Veruleg (stig 3 eða 4) húðviðbrögð komu fram hjá 14% sjúklinga (108) og meirihluti þessara viðbragða voru dröfnuörðuútbrot, munnbólga, roðaútbrot, útbrot eða lyfjaútbrot. Miðgildi tíma þar til veruleg húðviðbrögð komu fram var 0,7 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 8,2 mánuðir). Alvarleg húðviðbrögð komu fram hjá 4,3% sjúklinga (34). Af þeim sjúklingum sem fengu húðviðbrögð og til voru gögn varðandi

bata (n=366) gengu einkenni alveg til baka hjá 61%, að hluta til hjá 24% og enginn bati sást hjá 15% við lokamat. Af þeim 39% sjúklinga sem voru með eftirstandandi húðviðbrögð við lokamat voru 38% með tilvik af stigi  $\geq 2$ .

#### *Millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur*

Í klínískum rannsóknum á enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi, kom fram millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur hjá 9,4% (69) af 731 sjúklingi. Veruleg millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur (3. og 4. stigs) kom fram hjá 20 sjúklingum (3. stigs: 2,3%, 4. stigs: 0,4%) Millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur leiddi til þess að meðferð með enfortúmab vedótíni var hætt hjá 2,1% sjúklinga. Þrír sjúklingar fengu millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóm sem leiddi til dauða. Tíminn þar til millivefslungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur af hvaða stigi sem var kom fram var 4,1 mánuðir að miðgildi (á bilinu: 0,3 til 26,2 mánuðir).

Í klínískum rannsóknum á enfortúmab vedótíni sem einlyfjameðferð kom millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur fram hjá 26 (3,3%) af 793 sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Minna en 1% sjúklinga fengu alvarlega (stig 3 eða 4) millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóm (stig 3: 0,5%, stig 4: 0,3%). Hætta þurfti notkun enfortúmab vedótíns vegna millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms hjá 0,5% sjúklinga. Engin dauðsföll áttu sér stað vegna millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóms. Miðgildi tíma fram að millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdómi af öllum stigum var 2,7 mánuðir (á bilinu: 0,6 til 6,0 mánuðir) og miðgildi tímans sem millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur varði var 1,6 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 43,0 mánuðir). Einkennin gengu til baka hjá 8 (30,8%) af sjúklingunum 26 sem fengu millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóm.

#### *Blóðsykurshækkun*

Í klínískum rannsóknum á enfortúmab vedótíni sem einlyfjameðferð kom blóðsykurshækkun fram (blóðsykur  $>13,9$  mmól/l) hjá 17% (133) af þeim 793 sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Alvarleg blóðsykurshækkun kom fram hjá 2,5% sjúklinga, 7% sjúklinga fengu verulega (stig 3 eða 4) blóðsykurshækkun og hjá 0,3% sjúklinga leiddi þessi aukaverkun til dauða, í öðru tilvikinu var um blóðsykurshækkun að ræða og í hinu tilvikinu var um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki að ræða. Tíðni blóðsykurshækkunar af stigi 3-4 jókst jafnt og þétt hjá sjúklingum eftir því sem líkamspýngdarstuðull var hærri og eftir því sem HbA1c-gildi voru hærri í upphafi. Miðgildi tíma þar til blóðsykurshækkun kom fram var 0,5 mánuðir (á bilinu: 0 til 20,3 mánuðir). Af þeim sjúklingum sem fengu blóðsykurshækkun og til voru gögn varðandi bata (n=106) gengu einkenni alveg til baka hjá 66%, að hluta til hjá 19% og enginn bati sást hjá 15% við lokamat. Af þeim 34% sjúklinga sem voru með eftirstandandi blóðsykurshækkun við lokamat voru 64% með tilvik af stigi  $\geq 2$ .

#### *Úttaugakvilli*

Í klínískum rannsóknum á enfortúmab vedótíni sem einlyfjameðferð kom úttaugakvilli fram hjá 53% (422) af þeim 793 sjúklingum sem fengu meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Fimm prósent sjúklinga fengu verulegan (stig 3 eða 4) úttaugakvilla þ.m.t. skyn- og hreyfikkvilla. Miðgildi tíma þar til einkenni úttaugakvilla af stigi  $\geq 2$  komu fram var 5 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 20,2 mánuðir). Af þeim sjúklingum sem fengu úttaugakvilla og til voru gögn varðandi bata (n=340) gengu einkenni alveg til baka hjá 14%, að hluta til hjá 46% og enginn bati sást hjá 41% við lokamat. Af þeim 86% sjúklinga sem voru með eftirstandandi úttaugakvilla við lokamat voru 51% með tilvik af stigi  $\geq 2$ .

#### *Augnkvillar*

Í klínískum rannsóknum á enfortúmab vedótíni sem einlyfjameðferð fundu 30% sjúklinga fyrir augnþurrki við meðferð með enfortúmab vedótíni 1,25 mg/kg. Hlé var gert á meðferð hjá 1,5% sjúklinga og hjá 0,1% sjúklinga var meðferð hætt til frambúðar vegna augnþurrks. Verulegur (stig 3)

augnþurrkur kom aðeins fram hjá 3 sjúklingum (0,4%). Miðgildi tíma þar til augnþurrkur kom fram var 1,7 mánuðir (á bilinu: 0 til 30,6 mánuðir).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Enfortúmab vedótín í samsettri meðferð með pembrólízúmabi, hefur verið rannsakað hjá 202 sjúklingum <65 ára og 529 sjúklingum ≥65 ára. Yfirleitt var tíðni aukaverkana hærrí hjá sjúklingum ≥65 ára samanborið við sjúklinga <65 ára, einkum alvarlegra aukaverkana (58,8% og 40,1%, talið í sömu röð) og tilvika af stigi ≥3 (79,8% og 65,3%, talið í sömu röð).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## **4.9 Ofskömmtn**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlíshemjandi lyf; önnur æxlíshemjandi lyf; einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01FX13

#### Verkunarháttur

Enfortúmab vedótín er mótefnatengt lyf (antibody drug conjugate (ADC)) sem beinist að Nektín-4, sem er viðloðunarprótein á yfirborði krabbameinsfruma þvagfæraþekju. Það samanstendur af IgG1 kappa mannámótefni, sem tengt er örþíplutruflandi efni MMAE með maleímídókapróyl valín-cítrúllín tengi sem klofnar fyrir tilstilli próteasa. Aðrar upplýsingar en klínískar benda til þess að virkni enfortúmab vedótíns gegn krabbameini sé vegna tengingar mótefnatengda lyfsins (ADC) við frumur sem tjá Nektín-4 og innlyksun ADC-Nektín-4 fléttunnar í kjölfar þess, og losun MMAE með próteinklofningi. Losun MMAE truflar örþíplukerfið innan frumunnar, stöðvar frumuhringrás, veldur stýrðum frumudauða og dauða ónæmisvaldandi frumna. MMAE sem losnar úr frumum sem enfortúmab vedótín beinist að getur dreifst í nálægar frumur sem tjá Nektín-4 í litlum mæli sem leiðir til frumudrepani áhrifa og frumudauða. Samsett meðferð enfortúmab vedótíns og PD-1-blokka leiðir til aukinnar æxlíshindrandi virkni, sem samræmist viðbótarverkunarhætti MMAE sem hefur í för með sér aukna frumudrepani virkni og leiðir til dauða ónæmisvaldandi frumna, ásamt því að stýra fjölgun í tengslum við ónæmisvirkni með PD-1 blokkun.

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

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

#### Verkun og öryggi

*Enfortúmab vedótín í samsettri meðferð með pembrólízúmabi*

Undirbúnings- og viðbótar meðferð hjá sjúklingum sem uppfylltu ekki skilyrði til að fá cisplatín með þvagblöðrukrabbamein sem er ífarandi í vöðva

EV-303 (KEYNOTE-905)

Verkun Padcev í samsettri meðferð með pembrólízúmabi sem undirbúningsmeðferð og síðan sem viðbótar meðferð í framhaldi af brotnámi þvagblöðru var metin í rannsókn EV-303 (KEYNOTE-905) sem var opin, slembiröðuð, fjölsetra, 3. stigs rannsókn sem tók til sjúklinga sem fengu undirbúnings- og viðbótar meðferð með enfortúmab vedótíni og pembrólízúmabi, samanbórið við sjúklinga sem gengust undir brotnám þvagblöðru og grindarholseitla (pelvic lymph node dissection). Meginskilýrði fyrir þátttöku voru cT2-T4aN0M0 eða cT1-T4aN1M0 krabbamein í þvagblöðru sem eru ífarandi í vöðva hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og uppfylltu ekki skilyrði fyrir krabbameinslyfjameðferð með cisplatíni eða höfnuðu henni. Þeir þurftu einnig að vera gjaldgengir fyrir brotnámi þvagblöðru og grindarholseitla, óháð PD-L1 stöðu. Sjúklingar með virkan sjálfsofnæmissjúkdóm sem krafðist altækra meðferðar innan 2 ára frá meðferðinni eða með sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar, gátu ekki tekið þátt í rannsókninni.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 til að fá undirbúnings- og viðbótar meðferð með enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi, undirbúnings- og viðbótar meðferð með pembrólízúmabi sem einlyfjameðferð eða eingöngu brotnámi þvagblöðru og grindarholseitla. Tilgátuprófunin var uppfærð til að forgangsraða samanburðinum á arminum sem fékk enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi og arminum sem eingöngu gekkst undir brotnám þvagblöðru og grindarholseitla fyrir niðurstöður um lifun án sjúkdómstilvika (EFS); þar af leiðandi var slembiröðun í hópinn sem fékk pembrólízúmab sem einlyfjameðferð hætt snemma. Mat á verkun byggðist á samanburðinum á milli eftirfarandi meðferðararma:

- Enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi (n=170): Undirbúningsmeðferð með 1,25 mg/kg af enfortúmab vedótíni sem 30 mínútna innrennsli í bláæð á dögum 1 og 8 og undirbúningsmeðferð með 200 mg af pembrólízúmabi á 30 mínútum á degi 1 í hverri 3 vikna lotu (21 dagur) í 3 meðferðarlotum. Í kjölfar brotnáms þvagblöðru og grindarholseitla, var viðbótar meðferð með 1,25 mg/kg af enfortúmab vedótíni gefin á 30 mínútum á dögum 1 og 8 í hverri 3 vikna lotu (21 dagur) í 6 meðferðarlotum og viðbótar meðferð með 200 mg af pembrólízúmabi gefið á 30 mínútum á degi 1 í hverri 3 vikna lotu (21 dagur) í 14 meðferðarlotum.
- Eingöngu brotnám þvagblöðru og grindarholseitla (n=174).

Meðferð hélt áfram þar til henni var lokið, þar til sjúkdómur versnaði sem útilokaði brotnám þvagblöðru og grindarholseitla, þar til sjúklingur hafnaði eða gekkst ekki undir brotnám þvagblöðru og grindarholseitla, þar til sjúkdómur tók sig aftur upp í viðbótarfasanum eða þar til óviðunandi eiturvekanir komu fram. Ástand æxlis var metið í upphafi, innan 5 vikna fyrir brotnám þvagblöðru og grindarholseitla og 6 vikum eftir skurðaðgerð. Í kjölfar brotnáms þvagblöðru og grindarholseitla var ástand æxlis metið á 12 vikna fresti í allt að 2 ár og á 24 vikna fresti eftir það. Slembiröðun var lagskipt eftir stigi æxlis (T2N0 samanbórið við T3/T4aN0 samanbórið við T1-T4aN1), gjaldgengi fyrir cisplatínmeðferð (þeir sem gátu ekki fengið cisplatín á móti þeim sem gátu fengið cisplatín en höfnuðu því) og landssvæðum (Bandaríkin samanbórið við Evrópusambandsríkjum samanbórið við aðra heimshluta).

Aldur var 73 ár að miðgildi (á bilinu: 46 til 87 ára); 78% voru karlar og 78% voru hvítir. Í upphafi voru sjúklingar með færniskor 0-1 (86%) eða 2 (14%) á ECOG-kvarða (Eastern Cooperative Oncology Group). Fjörutíu og sjö prósent voru með CPS  $\geq 10$  og 52% CPS  $< 10$ . Átján prósent höfðu T2N0, 77% T3/T4aN0 og 5% T1-T4aN1. Fjörutíu og eitt prósent sjúklinga voru með kreatínínúthreinsun  $\geq 60$  ml/mín. í upphafi, 59% voru með  $< 60$  ml/mín. en  $\geq 30$  ml/mín. og 0,3% voru með  $< 30$  ml/mín., í þessari röð. Níutíu og eitt prósent sjúklinga voru með þvagfæraþekjukrabbamein samkvæmt vefjagreiningu; 4% voru með þvagfæraþekjukrabbamein með flöguaðgreiningu (squamous

differentiation), 3% voru með þvagfæraþekjukrabbamein með kirtlaðgreiningu (glandular differentiation) og 2% voru með þvagfæraþekjukrabbamein með önnur vefjafræðileg afbrigði.

Hjá öllu þýðinu gengust 149 (88%) sjúklingar í hópnum sem fékk enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi og 156 (90%) sjúklingar í hópnum fyrir eingöngu brottám þvagblöðru og grindarholseitla undir brottámþvagblöðru og grindarholseitla. Í hópi sjúklinganna sem fékk enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi hófu 100 sjúklingar viðbótarmeðferð og 43 sjúklingar luku öllum áætluðum meðferðarlotum.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án sjúkdómstilvika (EFS) samkvæmt blinduðu óháðu miðlægu mati (BICR). Aukaendapunktur verkunar voru heildarlifun (OS) og heildarhlutfall meinafræðilegrar svörunar (pCR) samkvæmt blinduðu óháðu meinafræðilegu mati (BIPR).

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir á EFS, OS og pCR hjá sjúklingum sem fengu undirbúnings- og viðbótarmeðferð með enfortúmab vedótíni ásamt pembrólízúmabi, samanborið við þá sem gengust eingöngu undir brottám þvagblöðru og grindarholseitla. Eftirfylgnitíminn í rannsókninni var 18,5 mánuðir að miðgildi (á bilinu: 0,6 til 53,7 mánuðir).

Í töflu 6, myndum 1 og 2 eru teknar saman verkunarniðurstöður í EV-303.

**Tafla 6. Verkunarniðurstöður í rannsókn EV-303**

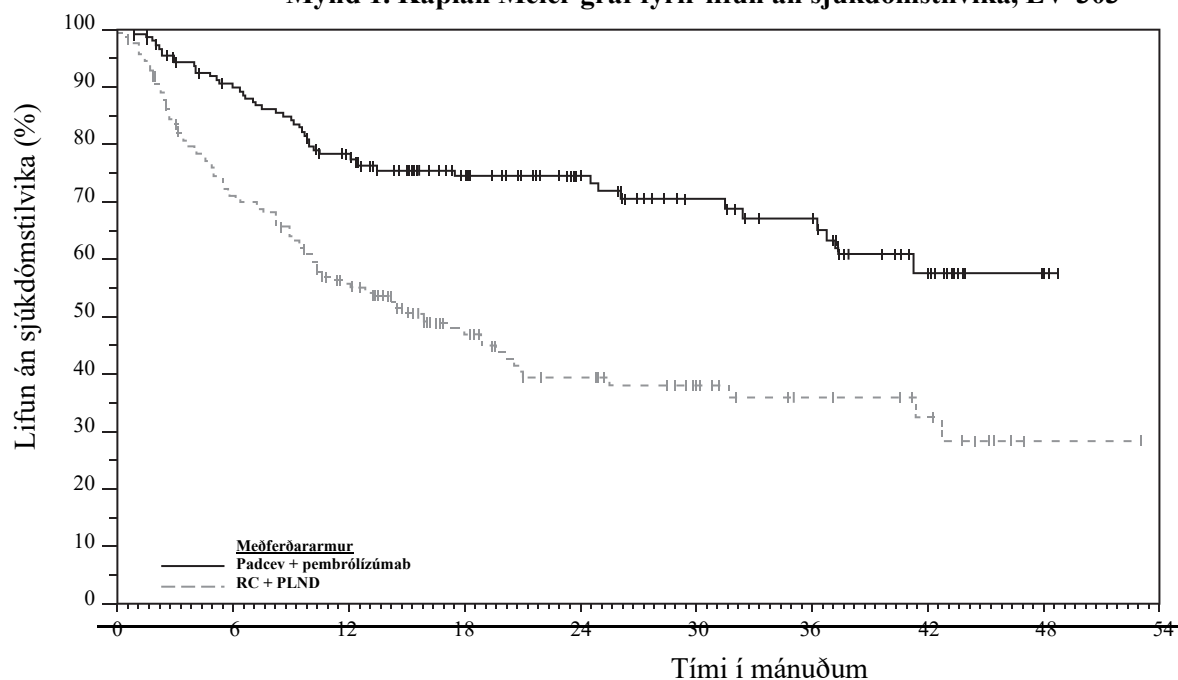
| Endapunktur                                               | Padcev +<br>pembrólízúmab<br>n=170 | RC + PLND eingöngu<br><br>n=174 |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Lifun án sjúkdómstilvika <sup>a</sup>                     |                                    |                                 |
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik                           | 48 (28,2)                          | 95 (54,6)                       |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) <sup>b</sup>          | NR (37,3; NR)                      | 15,7 (10,3; 20,5)               |
| Hættuhlutfall (HR) <sup>c</sup> (95% öryggisbil)          | 0,40 (0,28; 0,57)                  |                                 |
| Einhliða p-gildi <sup>d</sup>                             | <0,0001                            |                                 |
| Heildarlifun                                              |                                    |                                 |
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik                           | 38 (22,4)                          | 68 (39,1)                       |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) <sup>b</sup>          | NR (NR; NR)                        | 41,7 (31,8; NR)                 |
| Hættuhlutfall (HR) <sup>c</sup> (95% öryggisbil)          | 0,50 (0,33; 0,74)                  |                                 |
| Einhliða p-gildi <sup>d</sup>                             | 0,0002                             |                                 |
| Heildarhlutfall meinafræðilegrar svörunar                 |                                    |                                 |
| Fjöldi sjúklinga með pCR                                  | 97                                 | 15                              |
| Hlutfall pCR (%) (95% öryggisbil)                         | 57,1 (49,3; 64,6)                  | 8,6 (4,9; 13,8)                 |
| Áætlaður meðferðarmunur (%) (95% öryggisbil) <sup>e</sup> | 48,3 (39,5; 56,5)                  |                                 |
| Einhliða p-gildi <sup>e</sup>                             | <0,000001                          |                                 |

NR = Ekki náð.

- Lifun án sjúkdómstilvika er skilgreind sem tíminn frá slembiröðun þar til einhver eftirtalinna tilvika komu fram: Sjúkdómsversnun samkvæmt röntgenmyndum sem útilokaði lækningu skurðaðgerð samkvæmt mati BICR áður en brottám þvagblöðru og grindarholseitla fór fram; skurðaðgerð ekki framkvæmd hjá þátttakendum með leifar af sjúkdómi sem er ífarandi í vöðva og hvers kyns sjúkdómur til staðar samkvæmt röntgenmynd; talsverðar leifar sjúkdóms skildar eftir í skurðaðgerðinni (skurðlæknir nær ekki að ljúka lækningu skurðaðgerð vegna óskurðtæks æxlis eða nýlega uppgötvaðra meinvarpa); staðbundin eða fjarlæg endurkoma meinvarpa eftir brottám þvagblöðru og grindarholseitla, samkvæmt BICR mati með tölvusneiðmynd eða segulómmynd og/eða vefjasýnatöku – ef vefjasýnataka er ekki æskileg fyrir öryggi sjúklings, nægir tölvusneiðmynd eða segulómmynd eingöngu; dauðsfall af hvaða orsök sem er.
- Byggt á Kaplan-Meier mati.

- c. Byggt á lagskiptu aðhvarfslíkani Cox með Efron-aðferð fyrir jöfn atvik (tie handling) þar sem meðferð er skýribreyta.
- d. Byggt á lagskiptu log-rank prófi.
- e. Byggt á lagskiptri aðferð Miettinen og Nurminen.

**Mynd 1. Kaplan Meier graf fyrir lifun án sjúkdómstilvika, EV-303**



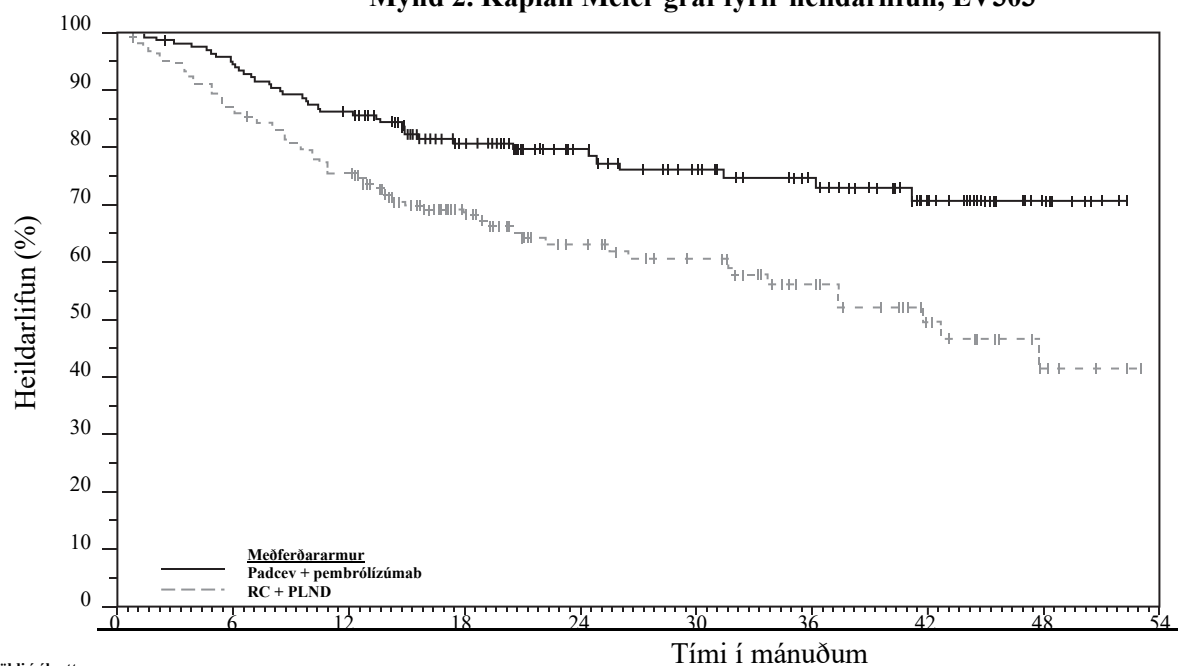
Fjöldi í áhættu

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

RC=brottnám þvagblöðru

PLND=brottnám greindarholseitla

**Mynd 2. Kaplan Meier graf fyrir heildarlifun, EV303**



Fjöldi í áhættu

|                        |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |
|------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|
| Padcev + pembrolizumab | 170 | 159 | 144 | 94 | 68 | 56 | 45 | 28 | 10 | 0 |
| RC + PLND              | 174 | 150 | 130 | 75 | 54 | 45 | 30 | 18 | 6  | 0 |

RC=brottnám þvagblöðru

PLND=brottnám greindarholseitla

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Verkun Padcev í samsettri meðferð með pembrólízúmabi var metin í EV-302 (KEYNOTE-A39), opinni slembaðri 3. stigs fjölsetra rannsókn sem tók til 886 sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein óskurðtækt eða með meinvörpum, sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum. Sjúklingar sem fengu undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfi eða sjúklingar sem fengu viðbótarmeðferð með krabbameinslyfi eftir blöðrunám tóku þátt í rannsókninni ef endurkoma var >12 mánuðir frá meðferðarlokum. Sjúklingar töldust ekki gjaldgengir fyrir cisplatín ef eitt af eftirfarandi átti við: gauklasiunarhraði milli 30-59 ml/mín., færniskor samkvæmt ECOG-kvarða  $\geq 2$ ,  $\geq 2$ . stigs heyrnartap eða New York Heart Association (NYHA) hjartabilun flokkur III.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi (hópur A) eða gemcítabín og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu (cisplatín eða karbóplatín) (hópur B). Sjúklingar í hópi A fengu enfortúmab vedótín 1,25 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á dögum 1 og 8 í 21 dags meðferðarlotu og síðan pembrólízúmab 200 mg á degi 1 í 21 dags meðferðarlotu, um það bil 30 mínútum eftir gjöf enfortúmab vedótíns. Sjúklingar í hópi B fengu gemcítabín 1.000 mg/m<sup>2</sup> gefið á degi 1 og 8 í 21 dags meðferðarlotu með cisplatíni 70 mg/m<sup>2</sup> eða karbóplatíni (AUC = 4,5 eða 5 mg/ml/mín. í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar) gefið á degi 1 í 21 dags meðferðarlotu. Meðferð hélt áfram þar til sjúkdómur versnaði, eiturverkanir voru óviðunandi eða hámarksfjölda meðferðarlota var lokið (krabbameinslyfjameðferð 6 lotur; pembrólízúmab 35 lotur; enfortúmab vedótín, ekkert ákveðið hámark).

Sjúklingum sem var slembiraðað í hópinn sem fékk gemcítabín og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu var leyft að fá viðhaldsmeðferð með ónæmislyfjum (t.d. avelúmab). Slembiröðun var lagskipt eftir gjaldgengi fyrir cisplatíni (gjaldgengir og ógjaldgengir), PD-L1-tjáningu (CPS  $\geq 10$  og CPS <10) og meinvörpum í lifur (til staðar og ekki til staðar). PD-L1-tjáning var byggð á PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-settinu.

Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með virk meinvörp í miðtaugakerfi, yfirstandandi skyn- eða hreyfitaugakvilla af stigi  $\geq 2$  vanstjórnun á sykursýki, skilgreint sem hemóglóbín A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  eða HbA1c  $\geq 7\%$  ásamt einkennum sykursýki, sjálfsofnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar, millivefslungnabólgu eða annan millivefslungnasjúkdóm.

Aldur var 69 ár að miðgildi (á bilinu: 22 til 91 ár); 77% voru karlar og flestir voru hvítir (67%) eða af asískum uppruna (22%). Í upphafi voru sjúklingar með færniskor 0 (49%), 1 (47%) eða 2 (3%) samkvæmt ECOG-kvarða. Fjórutíu og sjö prósent sjúklinga voru með skráð upphafsgildi HbA1c <5,7%. Í upphafi voru 95% sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein með meinvörpum og 5% sjúklinga voru með óskurðtækt þvagfæraþekjukrabbamein. Sjötíu og tvö prósent sjúklinga voru með meinvörp í innyflum í upphafi, þar af voru 22% með meinvörp í lifur. Áttatíu og fimm prósent sjúklinga voru með þvagfæraþekjukrabbamein samkvæmt vefjagreiningu, 6% voru með þvagfæraþekjukrabbamein með blandaða flöguaðgreiningu (mixed squamous differentiation) og 2% voru með þvagfæraþekjukrabbamein með önnur blönduð vefjafræðileg afbrigði. Fjórutíu og sex prósent sjúklinganna voru ekki hæfir fyrir cisplatíngjöf og 54% voru hæfir fyrir cisplatíngjöf þegar slembiröðun fór fram. Af þeim 877 sjúklingum sem prófaðir voru og voru með vef sem hægt var að meta með tilliti til PD-L1-tjáningar voru 58% með æxli sem tjáðu PD-L1  $\geq 10$  og 42% voru með æxli sem tjáðu PD-L1 með CPS <10. Miðgildi eftirfylgnitíma í þessari rannsókn var 17,3 mánuðir (bil: 0,3 til 37,2 mánuðir).

Aðalniðurstöður verkunar voru heildarlifun (OS) og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati BICR með RECIST v1.1. Aðrar niðurstöður verkunar voru meðal annars hlutlæg svörun (ORR) samkvæmt mati BICR með RECIST v1.1.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka framför á heildarlifun, lifun án versnunar og hlutlægni svörunartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi samanborið við gemcítabín og krabbameinslyfjameðferð með platínu.

Í töflu 7, myndum 3 og 4 eru teknar saman niðurstöður varðandi verkun fyrir EV-302.

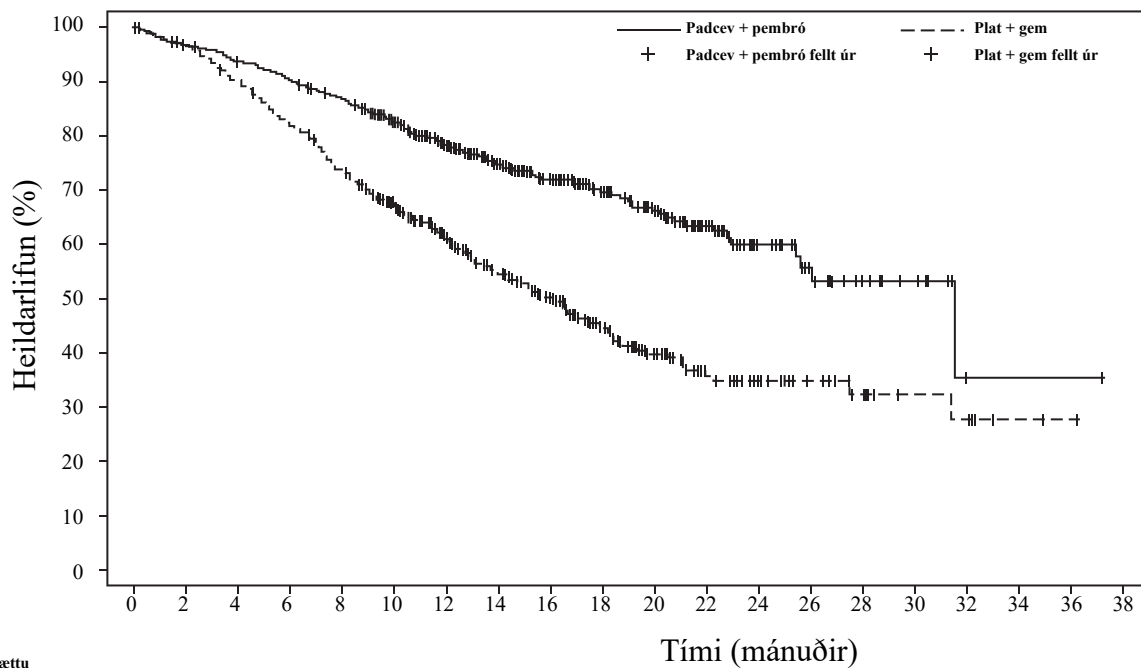
**Tafla 7. Verkunarniðurstöður í rannsókn EV-302**

| Endapunktur                                                      | Padcev +<br>pembrólízúmab<br>n=442 | Gemcítabín + platína<br>n=444 |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Heildarlifun                                                     |                                    |                               |
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik                                  | 133 (30,1)                         | 226 (50,9)                    |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) <sup>a</sup>                 | 31,5 (25,4; -)                     | 16,1 (13,9; 18,3)             |
| Hættuhlutfall (HR) <sup>b</sup> (95% öryggisbil)                 | 0,468 (0,376; 0,582)               |                               |
| Tvíhliða p-gildi <sup>c</sup>                                    | <0,00001                           |                               |
| Lifun án versnunar <sup>d</sup>                                  |                                    |                               |
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik                                  | 223 (50,5)                         | 307 (69,1)                    |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) <sup>a</sup>                 | 12,5 (10,4; 16,6)                  | 6,3 (6,2; 6,5)                |
| Hættuhlutfall <sup>b</sup> (95% öryggisbil)                      | 0,450 (0,377; 0,538)               |                               |
| Tvíhliða p-gildi <sup>e</sup>                                    | <0,00001                           |                               |
| Hlutlæg svörunartíðni (full svörun + hlutasvörun) <sup>d,f</sup> |                                    |                               |
| Staðfest hlutlæg svörunartíðni (%) (95% öryggisbil) <sup>e</sup> | 67,7 (63,1; 72,1)                  | 44,4 (39,7; 49,2)             |
| Tvíhliða p-gildi <sup>c</sup>                                    | <0,00001                           |                               |
| Lengd svörunar <sup>d,f</sup>                                    |                                    |                               |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil) <sup>a</sup>                 | NR (20,2; -)                       | 7,0 (6,2; 10,2)               |

NR = Ekki náð.

- Byggt á samverkandi log-log umbreytingaraðferð (Collett, 1994).
- Byggt á lagskiptu hlutfallslegu Cox-áhættulíkani. Hættuhlutfall (HR) <1 er hópnum sem fékk enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi í hag.
- Byggt á lagskiptu log-rank prófi.
- Metið samkvæmt BICR með RECIST v1.1.
- Byggt á Clopper-Pearson-aðferðinni (Clopper 1934).
- Nær aðeins yfir sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm í upphafi (n=437 fyrir enfortúmab vedótín ásamt pembrólízúmabi, n=441 fyrir gemcítabín ásamt platínu). Lengd svörunar var áætluð hjá þeim sem svöruðu.
- Byggt á Cochran-Mantel-Haenszel prófi lagskiptu eftir PD-L1-tjáningu, gjaldgengi fyrir cisplatíni og meinvörpum í lifur.

Mynd 3. Kaplan Meier graf fyrir heildarlifun, EV-302

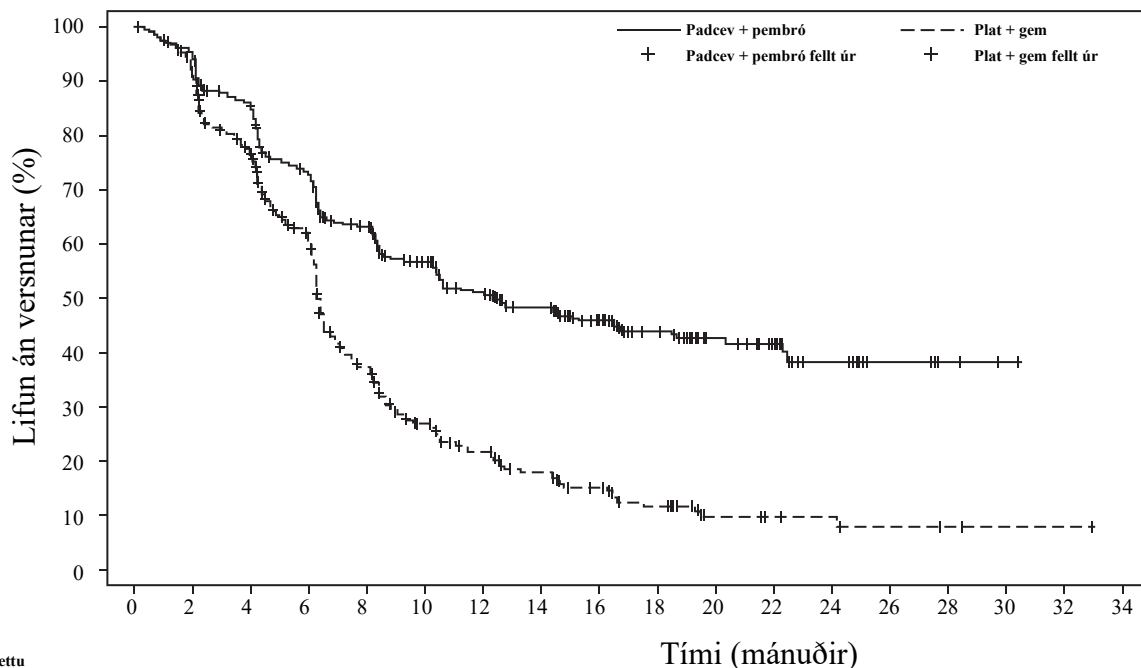


N í hættu

Padcev + pembró  
Plat + Gem

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

Mynd 4. Kaplan Meier graf fyrir lifun án versnunar, EV-302



N í hættu

Padcev + pembró  
Plat + gem

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

EV-301

Verkun Padcev sem einlyfjameðferðar var metin í EV-301, opinni slembaðri 3. stigs fjölsetra rannsókn sem tók til 608 sjúklinga með staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbameini, eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð með platínu og PD-1 eða PD-L1 blokka. Aðal endapunkturinn í rannsókninni var heildarlífur (OS) og auka endapunktur þ.m.t. lífun án versunar (PFS) og hlutlæg svörunartíðni (ORR) (PFS og ORR var metið af rannsakanda með RECIST v1.1). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu annaðhvort enfortumab vedótín 1,25 mg/kg dag 1, 8 og 15 í 28 daga meðferðarlotu eða eina af eftirfarandi krabbameinslyfjameðferðum samkvæmt ákvörðun rannsakanda: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (38%), paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (36%) eða vínlúnín 320 mg/m<sup>2</sup> (25%) dag 1 í 21 dags meðferðarlotu.

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

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

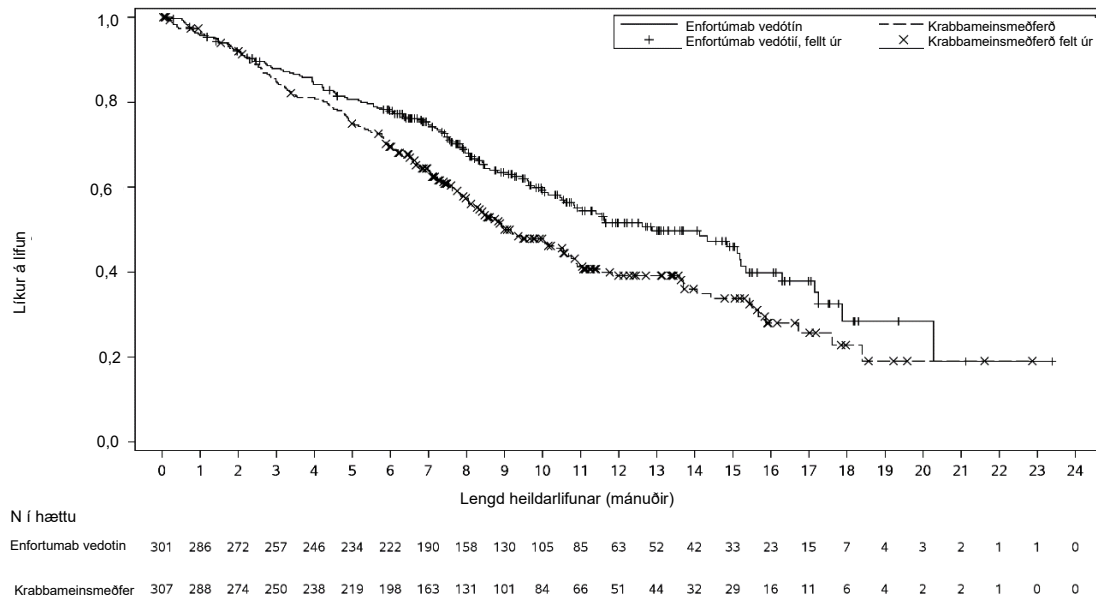
Í töflu 8 eru teknar saman verkunarniðurstöður fyrir rannsókn EV-301 eftir miðgildi eftirfylgnitíma sem nam 11,1 mánuði (95% öryggisbil 10,6 til 11,6).

**Tafla 8. Verkunarniðurstöður í rannsókn EV-301**

| Endapunktur                                                    | Padcev<br>n = 301     | Krabbameinslyfjameðferð<br>n = 307 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Heildarlifun                                                   |                       |                                    |
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik                                | 134 (44,5)            | 167 (54,4)                         |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil)                            | 12,9 (10,6; 15,2)     | 9,0 (8,1; 10,7)                    |
| Hættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil)                            | 0,702 (0,556; 0,886)  |                                    |
| Einhliða p-gildi                                               | 0,00142 <sup>a</sup>  |                                    |
| Lifun án versnunar <sup>b</sup>                                |                       |                                    |
| Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik                                | 201 (66,8)            | 231 (75,2)                         |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil)                            | 5,6 (5,3; 5,8)        | 3,7 (3,5; 3,9)                     |
| Hættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil)                            | 0,615 (0,505; 0,748)  |                                    |
| Einhliða p-gildi                                               | <0,00001 <sup>c</sup> |                                    |
| Hlutlæg svörunartíðni (full svörun + hlutasvörun) <sup>b</sup> |                       |                                    |
| Hlutlæg svörunartíðni (%) (95% öryggisbil)                     | 40,6 (35,0; 46,5)     | 17,9 (13,7; 22,8)                  |
| Einhliða p-gildi                                               | <0,001 <sup>d</sup>   |                                    |
| Tíðni fullrar svörunar (%)                                     | 4,9                   | 2,7                                |
| Tíðni hlutasvörunar (%)                                        | 35,8                  | 15,2                               |
| Lengd svörunar hjá þeim sem svöruðu                            |                       |                                    |
| Miðgildi í mánuðum (95% öryggisbil)                            | 7,4 (5,6; 9,5)        | 8,1 (5,7; 9,6)                     |

- Fyrirfram ákvörðuð mörk verkunar = 0,00679, einhliða (aðlöguð samkvæmt 301 dauðsfalli).
- Metið samkvæmt mati rannsakanda með RECIST v1.1.
- Fyrirfram ákvörðuð mörk verkunar = 0,02189, einhliða (aðlöguð samkvæmt 432 tilvikum lifunar án versnunar (PFS1)).
- Fyrirfram ákvörðuð mörk verkunar = 0,025, einhliða (aðlöguð samkvæmt 100% upplýsingahluta).

Mynd 5: Kaplan Meier graf fyrir heildarlifun, EV-301



## Börn

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

## 5.2 Lyfjahvörf

### Dreifing

Áætlað meðaldreifingarrúmmál mótefnatengda lyfsins við jafnvægi var 12,8 l eftir 1,25 mg/kg skammt af enfortumab vedótíni. Binding ótengds MMAE *in vitro* við plasmaprótein manna var á bilinu 68% til 82%. Ólíklegt er að ótengt MMAE ryðji burt eða sé rutt burt af lyfjum með mikla próteinbindingu. *In vitro* rannsóknir benda til þess að ótengt MMAE sé hvarfefni P-glýkópróteins.

### Umbrot

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

### Brotthvarf

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

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

## Útskilnaður

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

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

### *Kynþáttur og kyn*

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

### *Skert nýrnastarfsemi*

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

### *Skert lifrарstarfsemi*

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum með upplýsingar úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbameini með meinvörpum var enginn marktækur munur á útsetningu fyrir mótefnatengda lyfinu og 37% og 16% aukning á meðalþéttu fyrir ótengt MMAE, hjá sjúklingum með áður meðhöndlað og ómeðhöndlað staðbundið langt gengið þvagfæraþekjukrabbamein, eða með meinvörpum, talið í sömu röð, sem voru með vægt skerta lifrарstarfsemi (heildarbilirúbín 1 til  $1,5 \times \text{ULN}$  og hvaða gildi ASAT sem er eða heildarbilirúbín  $\leq \text{ULN}$  og ASAT > ULN) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrарstarfsemi. Enfortúmab vedótín hefur aðeins verið rannsakað hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með meðalskerta lifrарstarfsemi ( $n = 5$ ) eða verulega skerta lifrарstarfsemi ( $n = 1$ ). Áhrif meðalskertrar eða verulega skertrar lifrарstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1,5 \times \text{ULN}$  og hvaða gildi ASAT sem er) eða lifrарgræðslu á lyfjahvörf mótefnatengda lyfsins eða ótengt MMAE eru óþekkt.

## Spáð lyfjahvörf út frá lífeðlisfræðilegu lyfjahvarfalíkani

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

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

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

#### *In vitro* rannsóknir

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

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni sýndu að MMAE hafði engin merkjanleg hugsanleg eituráhrif á erfðaeftni í prófun á víxluðum stökkbreytingum hjá bakteríum (Ames-próf) eða í L5178Y TK<sup>+</sup>/greiningu á stökkbreytingu eítílfrumukrabbameins hjá mús. MMAE olli litningabreytingum í smákjarnaprófi hjá rottum sem er í samræmi við lyfjafræðilega verkun örþiplutruflandi efna.

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

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

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

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

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

Engar sérhæfðar forklínískar rannsóknir á öryggi voru framkvæmdar með enfortúmab vedótíni í samsettri meðferð með pembrólízumabi.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Histidín

Histidínhydrolóríð einhýdrat

Trehalósatvíhýdrat

Pólýsorbit 20

## 6.2 Ósamrýmanleiki

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

## 6.3 Geymslupól

### Óopnað hettuglas

4 ár.

### Blönduð lausn í hettuglasi

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

### Þynnt skammtalausn í innrennslispoka

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

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

### Óopnuð hettuglös

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

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Padcev 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi

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

### Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi

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

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

#### *Blöndun í stakskammta hettuglasi*

1. Fylgið verklagsreglum um rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.
2. Vinnið með viðeigandi smitgát við blöndun og undirbúning skammtalausna.

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

### *Þynning í innrennslispoka*

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

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

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

### *Lyfjagjöf*

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

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

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

### *Förgun*

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. apríl 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## **VIÐAUKI II**

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Lonza AG  
Lonzastrasse  
Visp, 3930  
Sviss

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

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

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

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

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

– **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst

#### – Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

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

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

#### Fræðsluefni fyrir sjúkling á að innihalda:

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

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

PADCEV 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
enfortumabum vedotinum

#### 2. VIRK(T) EFNI

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

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, trehalósatvíhýdrat og pólýsorbit 20

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum.  
Má ekki frjósa.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1615/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

10 mg/ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

PADCEV 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
enfortumabum vedotinum

#### 2. VIRK(T) EFNI

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

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, trehalósatvíhýdrat og pólýsorbit 20

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Geymið í upprunalegum umbúðum.

Má ekki frjósa.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1615/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**  
**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

10 mg/ml

**6. ANNAD**

### SJÚKLINGAKORT

#### PADCEV

(enfortúmab vedótín)

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

### MIKILVÆGAR ÖRYGGISUPPLÝSINGAR FYRIR SJÚKLINGA

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

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

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

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

### MIKILVÆGAR UPPLÝSINGAR FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK

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

Hafið samband við blóðsjúkdómalækni/krabbameinslækni sjúklings fyrir frekari upplýsingar og sjá lyfjaupplýsingar um enfortúmab vedótín sem eru aðgengilegar á <https://www.ema.europa.eu/>.

**Nafn sjúklings:** \_\_\_\_\_

**Símanúmer sjúklings:** \_\_\_\_\_

**Tengiliður í neyð:** \_\_\_\_\_

**Neyðarnúmer tengiliðar:** \_\_\_\_\_

**Nafn blóðsjúkdómalæknis/krabbameinslæknis/hjúkrunarfræðings á krabbameinsdeild:** \_\_\_\_\_

**Símanúmer:** \_\_\_\_\_

**Símanúmer kvöld/helgar:** \_\_\_\_\_

**Sjúkrahús:** \_\_\_\_\_

**Símanúmer sjúkrahúss:** \_\_\_\_\_

**Upphafsdagur PADCEV meðferðar:** \_\_\_\_\_

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

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

**Padcev 30 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**  
enfortúmab vedótín

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

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

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

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

#### 1. Upplýsingar um Padcev og við hverju það er notað

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

Þetta lyf er notað eitt sér eða í samsettri meðferð með pembrólízúmabi hjá fullorðnum til meðferðar á tegund krabbameins sem nefnist krabbamein í þvagblöðru (þvagfæraþekjukrabbamein).

Einstaklingar fá Padcev þegar krabbameinið hefur dreift sér inn í vöðvalag þvagblöðrunnar og hugsanlega í nálægan eítill en ekki til annarra hluta líkamans. Það er notað áður en þvagblaðran er fjarlægð með skurðaðgerð (undirbúningsmeðferð) og síðan í framhaldi af skurðaðgerð (viðbótar meðferð) til að koma í veg fyrir að krabbameinið komi aftur.

Padcev er gefið þegar krabbameinið hefur breiðst út eða þegar ekki er hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð.

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

Þetta lyf er hugsanlega gefið í samsettri meðferð með pembrólízúmabi. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðilinn fyrir hitt lyfið. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.

## 2. Áður en byrjað er að nota Padcev

### Ekki má nota Padcev

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu tafarlaust ráða hjá læknum ef þú:

- færð einhver af eftirfarandi húðviðbrögðum:
  - útbrot eða kláða sem fer versnandi eða kemur aftur eftir meðferð
  - blöðrur á húð eða húðflögnun,
  - sársaukafull sár eða særindi í munni, nefi, hálsi eða á kynfærasvæði,
  - hita og flensulík einkenni
  - eða bólgnu eitla.
- þetta geta verið einkenni verulegra húðviðbragða sem geta komið fram við meðferð með þessu lyfi, einkum á fyrstu vikum meðferðarinnar. Húðviðbrögð geta komið fram hjá fleiri sjúklingum þegar lyfið er gefið ásamt pembrólízúmabi. Ef þessi einkenni koma fram fylgist lækinn með þér og gefur þér hugsanlega lyf vegna húðviðbragða. Lækinn getur einnig gert hlé á meðferðinni þar til dregið hefur úr einkennum. Ef húðviðbrögðin versna gæti lækinn stöðvað meðferðina. Þessar upplýsingar finnur þú einnig í „Sjúklingakorti“ sem fylgir pakkningunni. Það er mikilvægt að þú hafir sjúklingakortið á þér og sýnir það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem þú hittir.
- færð einhver einkenni hækkaðs blóðsykurs þ.m.t. tíð þvaglát, aukinn þorsta, þokusýn, rugl, syfju, lystarleysi, ávaxtalykt af andardrætti, ógleði, uppköst eða magaverk. Þú getur fengið háan blóðsykur meðan á meðferðinni stendur.
- færð lungnakvilla (millivefslungnabólgu/millivefslungnasjúkdóm) eða ef ný einkenni koma fram eða einkenni versna, þ.m.t. erfiðleikar við öndun, mæði eða hósti. Þessir lungnakvillar geta komið oftast fram þegar lyfið er gefið ásamt pembrólízúmabi. Ef það gerist getur lækinn gert hlé á meðferðinni þar til einkennin hafa batnað eða minnkað skammtinn. Ef einkennin versna gæti lækinn stöðvað meðferðina.
- færð, eða grunar að þú sért með, sýkingu. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta verið lífshættulegar.
- færð einhver einkenni taugakvilla eins og doða, náladofa eða dofa í höndum eða fótum, eða vöðvaslappleika. Ef það gerist getur lækinn gert hlé á meðferðinni þar til einkennin hafa batnað eða minnkað skammtinn. Ef einkennin versna gæti lækinn stöðvað meðferðina.
- færð augnkvilla eins og augnþurrk meðan á meðferðinni stendur. Þú getur fengið augnkvilla meðan á gjöf Padcev stendur.

### Börn og unglingar

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Padcev

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

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

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

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

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

Ef þú ert kona sem getur orðið barnshafandi og byrjar í meðferð með þessu lyfi skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð með Padcev er hætt.

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

Karlar sem fá lyfið er ráðlagt að láta frysta og geyma sæðissýni fyrir meðferð. Körlum er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð með þessu lyfi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

### **Akstur og notkun véla**

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

## **3. Hvernig nota á Padcev**

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

### **Hversu mikið þú færð af Padcev**

Ráðlagður skammtur af þessu lyfi, þegar það er notað eitt sér, er 1,25 mg/kg á dögum 1, 8 og 15 á 28 daga fresti. Þegar lyfið er notað ásamt pembrolízumabi er ráðlagður skammtur 1,25 mg/kg á dögum 1 og 8 á 21 dags fresti. Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú þarft.

### **Hvernig þú færð Padcev**

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

### **Ef þú missir af skammti af Padcev**

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

### **Ef hætt er að nota Padcev**

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

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

## Nokkrar hugsanlegar aukaverkanir gætu verið alvarlegar:

- **Húðviðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og önnur alvarleg útbrot á borð við samhverf lyfjatengd útbrot í húðfellingum).** Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum verulegra húðviðbragða: útbrot eða kláða sem heldur áfram að versna eða kemur aftur eftir að hann er meðhöndlaður, blöðrur á húð eða húðflögnun, sársaukafull sár eða særindi í munni, nefi, hálsi eða á kynfærasvæði, hita eða flensulík einkenni eða bólgn eitla (tíðni ekki þekkt).
- **Blóðsykurshækkun.** Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhver einkenni hækkaðs blóðsýkurs, þ.m.t.: tíð þvaglát, aukinn þorsta, þokusýn, rugl, sljóleika, lystarleysi, ávaxtalykt af andardrætti, ógleði, uppköst eða magaverk (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Alvarlegur fylgikvilli sykursýki með háum gildum ketóna í blóði sem getur valdið því að blóðið verður súrara (ketónblóðsýring af völdum sykursýki)** (tíðni ekki þekkt).
- **Lungnakvillar (millivefslungnabólga/millivefslungnasjúkdómur).** Láttu lækinn tafarlaust vita ef ný einkenni koma fram eða einkenni versna, svo sem erfiðleikar við öndun, mæði eða hósti (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Taugakvilli (til dæmis hreyfitaugakvilli, skynhreyfitaugakvilli, náladofi, snertiskynsminnkun og vöðvamáttleysi).** Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð doða, náladofa eða dofa í höndum eða fótum, eða vöðvaslappleika (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Padcev lekur úr bláæðinni og inn í vefi umhverfis innrennslisstaðinn.** Segðu læknum strax frá því eða leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú tekur eftir eða finnur fyrir roða, bólgu, kláða eða óþægindum á innrennslisstað. Ef Padcev lekur úr stungustaðnum eða bláæðinni í nálæga húð og vefi getur það valdið viðbrögðum á innrennslisstað. Þessi viðbrögð geta komið strax eftir innrennslíð en einnig nokkrum dögum síðar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Alvarlegar sýkingar (sýklasótt) þegar bakteríur og eiturefni þeirra eru í blóðrásinni sem leiðir til líffæraskemmda** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Sýkingar hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi (sveppasýkingar)** (tíðni ekki þekkt).
- **Sýking í lungum (lungnabólga)** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Innrennslitengd viðbrögð**  
Lyf af þessari gerð (einstofna mótefni) geta valdið innrennslitengdum viðbrögðum eins og:
  - lágur blóðþrýstingur
  - þrútin tunga
  - öndunarerfiðleikar (mæði)
  - hiti
  - kuldahrollur
  - roði í húðinni
  - kláði
  - útbrot
  - uppköst
  - almenn vanlíðan (lasleiki)

- Almenn koma þessi viðbrögð fram innan nokkurra mínútna eða klukkustunda eftir að innrennsli lýkur. Hins vegar geta þau komið fram seinna en nokkrum klukkustundum eftir að innrennsli lýkur en það er sjálfgæft. Innrennslistengd viðbrögð geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir**

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með Padcev í samsettri meðferð með pembrólízúmabi við þvagblöðrukrabbameini sem hefur dreift sér inn í vöðvalag þvagblöðrunnar og hugsanlega í nálægan eítill en ekki til annarra hluta líkamans og við þvagblöðrukrabbameini sem hefur dreift sér og ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð (ekki skurðtækt):

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

- þvagfærasýking
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ógleði, niðurgangur og uppköst
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- breyting á bragðskyni
- augnþurrkur
- hárlos
- þyngdartap
- þurrkur eða kláði í húð
- flatar eða upphleyptar rauðar bólur á húð
- hækkuð lifrarensím (aspartat-aminótransferasi [ASAT] eða alanín-aminótransferasi [ALAT])
- skert starfsemi skjaldkirtils (skjaldvakabrestur)

### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (hvítkornafæð)
- óeðlilegt göngulag (truflun á göngulagi)
- roði í auga
- ofsakláði í húð
- roði á húð
- útbrot
- sprungnir og hrjúfir blettir á húð ásamt bólgu og kláða
- roði og smástingir í lófum eða á iljum
- flögnun húðar
- sár í munni
- útbrot með einkennum: skífulaga blettir, kláði, roði, rauðar bólur eða rauðir blettir á húð, vökvaþylltar blöðrur, stórar blöðrur, húðskemmdir
- hækkaður lípasi (blóðprufa gerð til að kanna starfsemi briskirtilsins)
- bólga í vöðvum (vöðvabólga)
- blóðflagnafækkun, sem getur valdið blæðingum og marblettum (blóðflagnafæð)

### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

- húðerting
- sviðatilfinning í húð
- kvillar sem hafa áhrif á starfsemi tauga og valda undarlegri tilfinningu eða vandamálum við hreyfingu
- ofnæmisviðbrögð í húð

- útbrot ásamt eftirfarandi einkennum: blettir sem líkjast skotmarki, húðflögnun, flatar vökvafylltar blöðrur
- húðflögnun um allan líkamann
- bólga í húðfellingum, þ.m.t. í nára
- blöðrur eða skemmdir sem líkjast blöðrum á húð
- bólga og kláði sem kemur fram eingöngu á fótleggjum og fótum

**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- lítill fjöldi hvítra blóðkorna með eða án hita
- mislitun eða óeðlileg dökkun húðar (oflitun húðar, mislitun húðar, röskun litarefna)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir þegar Padcev er notað eitt sér:

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

- þvagfærasýking
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- ógleði, niðurgangur og uppköst
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- breyting á bragðskyni
- augnþurrkur
- hárlos
- þyngdartap
- þurrkur eða kláði í húð
- útbrot
- flatar eða upphleyptar rauðar bólur á húð
- hækkuð lifrarendím (aspartat-amínótransferasi [ASAT] eða alanín-amínótransferasi [ALAT])

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (hvítkornafæð)
- óeðlilegt göngulag
- rauð augu
- ofsakláði í húð
- roði á húð
- sprungnir og hrjúfir blettir á húð ásamt bólgu og kláða
- roði og smástingir í lófum eða á iljum
- flögnun húðar
- sár í munni
- útbrot með einkennum: kláði, roði, rauðar bólur eða rauðir blettir á húð, vökvafylltar blöðrur, stórar blöðrur, húðskemmdir
- lágt gildi blóðflagna sem getur valdið blæðingu og mari (blóðflagnafæð)

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

- húðerting
- sviðatilfinning í húð
- kvillar sem hafa áhrif á starfsemi tauga og valda undarlegri tilfinningu eða vandamálum við hreyfingu
- vöðvarýrnun
- blóðblaðra

- ofnæmisviðbrögð í húð
- útbrot ásamt eftirfarandi einkennum: blettir sem líkjast skotskífu, húðflögnun, flatar vökvafylltar blöðrur
- húðflögnun um allan líkamann
- bólga í húðfellingum, þ.m.t. í nára
- blöðrur eða skemmdir sem líkjast blöðrum á húð
- bólga og kláði sem kemur fram eingöngu á fótleggjum og fótum

**Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- lítill fjöldi hvítra blóðkorna með eða án hita
- mislitun eða óeðlileg dökkun húðar (oflitun húðar, mislitun húðar, röskun litarefna)

**Tilkynning aukaverkana**

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

**5. Hvernig geyma á Padcev**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

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

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Padcev inniheldur**

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

Önnur innihaldsefni eru histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, trehalósatvíhýdrat og pólýsorbit 20

**Lýsing á útliti Padcev og pakkningastærðir**

Padcev stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft.

Padcev er í öskju sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co Kerry  
V93 FC86  
Írland

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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 22 483858

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

---

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

**Rekjanleiki**

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

## Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

### Blöndun í stakskammta hettuglasi

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

### Þynning í innrennslispoka

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

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

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

### Lyfjagjöf

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

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

13. Ekki má gefa önnur lyf um sömu innrennslisslöngu.

14. Ráðlagt er að nota slöngsúu eða sprautusíur (opstærð; 0,2-1,2 µm, ráðlögð efni: pólýetersúlfón, pólývínylíðendíflúoríð, blandaðir sellulósaesterar).

### **Förgun**

Padcev er eingöngu einnota.

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

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir enfortúmab vedótín eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um hvítkornafæð, sveppasýkingar og þvagfærasýkingar úr klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, þ.m.t. tilfelli með náin tengsl í tíma, tilfelli þar sem einkenni gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og tilfelli þar sem einkenni komu aftur þegar notkun lyfsins hófst aftur (fyrir hvítkornafæð), telur PRAC að orsakasamband milli enfortúmab vedótíns og hvítkornafæðar, sveppasýkinga og þvagfærasýkinga sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda enfortúmab vedótín til samræmis.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöðu PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

### **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir enfortúmab vedótín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda enfortúmab vedótín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.