

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PADCEV™ 30 mg infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz

**Steril**

**Sitotoksik**

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### **Etkin madde:**

Bir adet infüzyonluk çözelti konsantresi için toz flakonu 30 mg enfortumab vedotin içerir.

Sulandırıldıktan sonra, çözeltinin her bir mL'si 10 mg enfortumab vedotin içerir.

Enfortumab vedotin; proteaz ile parçalanabilir maleimidokaproil valin-sitrulin bağlayıcı aracılığıyla mikrotübül-bozucu ajan olan monometil auristatin E'ye (MMAE) konjuge edilmiş, tamamen insan IgG1 kapa antikoru oluşturmaktadır.

Antikor, memeli (Çin hamster ovariumu) hücrelerinden elde edilir ve küçük molekül bileşenleri, kimyasal sentez ile üretilir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz

Tek dozluk flakonda sulandırılmak üzere, beyaz – beyazımsı liyofilize toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PADCEV; önceden platin temelli kemoterapi görmüş (neoadjuvan/adjuvan olarak platin kullanılmışsa son dozdan en fazla 12 ay içinde progrese olmuş olmalı) ve PD1/PDL1 inhibitör tedavisi sırasında/sonrasında progresyon göstermiş ECOG performans durumu 0-1 olan anrezektabl lokal ileri/metastatik erişkin ürotelyal karsinomlu hastaların tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Tavsiye edilen PADCEV dozu, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar, 28 günlük bir kürün 1, 8 ve 15.günlerinde 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanan 1,25 mg/kg'dır (100 kg ve üzeri hastalar için maksimum 125 mg'a kadar).



## Doz değişiklikleri

**Tablo 1: Doz Değişiklikleri**

Advers Reaksiyon	Şiddet*	Doz Modifikasyonu*
<b>Cilt Reaksiyonları</b> (bkz. Bölüm 4.4)	Şüpheli Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	Derhal durdurulur, tanının doğrulanması için bir uzmana danışılır. SJS/TEN değilse, Grade 3 deri reaksiyonlarına bakılır.
	Onaylanmış SJS veya TEN; Grade 4 veya tekrarlayan Grade 3	Kalıcı olarak sonlandırılır.
	Grade 3	Grade ≤1 olana kadar ara verilir, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması değerlendirilir.
<b>Hiperglisemi</b> (bkz. Bölüm 4.4)	Kan şekeri seviyesi > 250 mg/dL	Kan şekerindeki artış ≤250 mg/dL'ye ulaşıncaya kadar ara verilir, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir.
<b>Pnömoni</b> (bkz. Bölüm 4.4)	Grade 2	Kalıcı veya tekrarlayan Grade 2 pnömoni için Grade ≤1 olana kadar ara verilir, daha sonra dozun bir doz seviyesinde azaltılması değerlendirilir.
	Grade ≥ 3	Kalıcı olarak sonlandırılır.
<b>Periferik Nöropati</b> (bkz. Bölüm 4.4)	Grade 2	Grade ≤1 olana kadar ara verilir, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir (ilk defa ortaya çıktıysa). Nüksetmesi durumunda, Grade ≤1 olana kadar ara verilir, daha sonra doz bir doz seviyesinde azaltılarak tedaviye devam edilir.
	Grade ≥ 3	Kalıcı olarak sonlandırılır.
<b>Diğer hematolojik olmayan toksisite</b> (bkz. Bölüm 4.8)	Grade 3	Grade ≤1 olana kadar ara verilir, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması değerlendirilir.
	Grade 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
<b>Hematolojik toksisite</b> (bkz. Bölüm 4.8)	Grade 3 veya Grade 2 trombositopeni	Grade ≤1 olana kadar ara verilir, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması değerlendirilir.
	Grade 4	Grade ≤1 olana kadar ara verilir, daha sonra doz bir doz seviyesinde azaltılır veya tedavi sonlandırılır.

\* Toksikite, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri Sürüm 5.0'a (NCI-CTCAE v5.0) göre derecelendirilmiştir; burada Grade 1 hafif, Grade 2 orta, Grade 3 şiddetli, Grade 4 ise yaşamı tehdit eden derecedir.

**Tablo 2: Tavsiye Edilen Doz Azaltma Planı**

	Doz Seviyesi
Başlangıç dozu	125 mg'a kadar 1,25 mg/kg
İlk doz azaltılması	100 mg'a kadar 1,0 mg/kg
İkinci doz azaltılması	75 mg'a kadar 0,75 mg/kg
Üçüncü doz azaltılması	50 mg'a kadar 0,5 mg/kg

### Uygulama şekli:

- PADCEV yalnızca intravenöz infüzyon olarak uygulanır.
- PADCEV riskli bir ilaçtır. Geçerli özel atık ve imha prosedürleri takip edilir.

Uygulamadan önce, PADCEV flakonu steril enjeksiyonluk su (SWFI) ile sulandırılır. Sulandırılmış çözelti daha sonra %5 dekstroz enjeksiyonu, %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu veya laktatlı Ringer



enjeksiyonu içeren bir intravenöz infüzyon torbasında seyreltilir.

Uygulamadan önce, tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalara (toplam bilirubin  $1-1,5 \times$  normalin üst limiti (ULN) ve herhangi bir derecede AST veya toplam bilirubin  $\leq$ ULN ve AST  $>$ ULN) PADCEV uygulanırken, başlangıç dozunda herhangi bir ayarlama gerekli değildir. PADCEV, yalnızca orta derecede karaciğer yetmezliği olan sınırlı sayıda hastada (n=3) araştırılmış ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2). Mevcut verilerle sınırlı olduğundan, PADCEV'in orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmez.

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif (CrCL  $>60-90$  mL/dk), orta (CrCL  $30-60$  mL/dk) veya şiddetli (CrCL  $<30$  mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda PADCEV'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda, PADCEV ile tedavi edilen 680 hastanın 440'ı (%65'i) 65 yaş veya üzerinde olup, 168'i (%25'i) ise 75 yaş veya üzerindedir. Bu hastalar ve daha genç hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Cilt Reaksiyonları

Enfortumab vedotinin ciltte eksprese edilen Nektin 4'e bağlanmasının bir sonucu olarak, cilt reaksiyonları enfortumab vedotin ile ilişkilendirilmiştir. Ateş veya grip-benzeri semptomlar, şiddetli bir cilt reaksiyonunun ilk belirtisi olabilir ve böyle bir durum açısından hastalar takip edilmelidir.

Çoğunlukla makülopapüler döküntü olmak üzere, hafif ila orta dereceli cilt reaksiyonları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Enfortumab vedotin ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla tedavinin ilk kürü sırasında, SJS ve TEN dahil olmak üzere, ölümcül sonuçları olan şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar da meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda, şiddetli cilt reaksiyonlarının başlamasına kadar geçen medyan süre 0,6 aydır (aralık: 0,1-6,4).

Hastalar, ilk kürden itibaren ve tedavi boyunca cilt reaksiyonları açısından izlenmelidir. Hafif ila orta dereceli cilt reaksiyonları için topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler gibi uygun tedaviler değerlendirilebilir.

Şüpheli SJS veya TEN durumunda, tedavi derhal durdurulur ve özel bakım için hasta sevk edilir; tanı ve müdahale prognozu iyileştirebileceğinden, çoklu biyopsilerin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, histolojik açıdan doğrulama erken tanı için kritik öneme sahiptir. Doğrulanmış SJS veya TEN,



Grade 4 veya tekrarlayan şiddetli cilt reaksiyonları durumunda, PADCEV tedavisi kalıcı olarak sonlandırılır. Grade 3 cilt reaksiyonları için, Grade  $\leq 1$  olana kadar tedaviye ara verilmeli ve hasta özel bakım için sevk edilmelidir. Tedaviye aynı doz seviyesinde devam edilmeli veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

### Hiperglisemi

Enfortumab vedotin ile tedavi edilen, önceden diabetes mellitusu olan ve olmayan hastalarda ölümcül olaylar dahil, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Hiperglisemi, önceden var olan hiperglisemisi olan veya yüksek vücut kitle indeksine ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) sahip olan hastalarda daha sık meydana gelmiştir. Başlangıç HbA1c'si  $\geq 8\%$  olan hastalar klinik çalışmaların dışında bırakılmıştır. Diabetes mellitus veya hiperglisemisi olan veya risk altında olan hastaların, klinik olarak endike olduğu üzere, dozlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak kan şekeri düzeyleri izlenmelidir. Kan şekeri  $>13,9$  mmol/L kadar yükselirse ( $>250$  mg/dL), kan şekeri  $\leq 13,9$  mmol/L ( $\leq 250$  mg/dL) olana ve uygun şekilde tedavi edilene kadar PADCEV tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

### Pnömoni

PADCEV ile tedavi edilen hastalarda ciddi, yaşamı tehdit edici veya ölümcül pnömoni meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda, PADCEV ile tedavi edilen 680 hastanın %3,1'inde pnömoninin herhangi bir derecesi ve %0,7'sinde ise Grade 3-4 pnömoni görülmüştür. Klinik çalışmalarda, pnömoninin başlamasına kadar geçen medyan süre 2,9 ay (aralık: 0,6 – 6) olmuştur.

Radyolojik muayenede hastalar hipoksi, öksürük, dispne veya interstisyel infiltratlar gibi pnömoni göstergesi olan belirti ve semptomlar açısından takip edilir. Uygun incelemeler aracılığıyla bu tür belirti ve semptomların enfeksiyöz, neoplastik ve diğer nedenleri değerlendirilir ve hariç tutulur.

Kalıcı veya tekrarlayan Grade 2 pnömoni meydana gelen hastalarda PADCEV tedavisine ara verilir ve dozun azaltılması değerlendirilir. Grade 3 veya 4 pnömonisi olan tüm hastalarda, PADCEV tedavisi kalıcı olarak sonlandırılır (bkz. Bölüm 4.2).

### Periferik nöropati

Enfortumab vedotin ile, Grade  $\geq 3$  reaksiyonlar dahil, çoğunlukla periferik duyuşal nöropati olmak üzere periferik nöropati meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Önceden var olan Grade  $\geq 2$  periferik nöropatisi olan hastalar klinik çalışmaların dışında bırakılmıştır. Hastalar yeni veya kötüleşen periferik nöropati semptomları açısından izlenmelidir çünkü bu hastalarda enfortumab vedotinin dozunun ertelenmesi, azaltılması veya tedavinin sonlandırılması gerekebilir (bkz. Tablo 1). Grade  $\geq 3$  periferik nöropati meydana gelen hastalarda PADCEV kalıcı olarak sonlandırılır (bkz. Bölüm 4.2).

### Görme bozuklukları

Enfortumab vedotin ile tedavi edilen hastalarda, başlıca göz kuruluğu olmak üzere, görme bozuklukları meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Hastalar görme bozuklukları açısından izlenmelidir. Göz kuruluğu profilaksisi için suni gözyaşı kullanımı ve görme semptomları düzelmezse veya kötüleşirse oftalmolojik muayeneye yönlendirme değerlendirilir.

### İnfüzyon Bölgesi Ekstravazasyonu

Enfortumab vedotin uygulamasını takiben ekstravazasyona bağlı deri ve yumuşak doku hasarı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). PADCEV'e başlamadan önce yeterli venöz erişim sağlanır ve uygulama sırasında olası infüzyon bölgesi ekstravazasyonu izlenir. Ekstravazasyon meydana gelirse, infüzyon durdurulur ve advers reaksiyonlar izlenir.

### Embriyo-Fetal Toksikite

Hamile kadınlar fetüs için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).



Üreme potansiyeli olan kadınlara, enfortumab vedotin tedavisine başlamadan önce 7 gün içinde gebelik testi yaptırmaları, tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az 12 ay süreyle etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir. Enfortumab vedotin ile tedavi edilen erkeklere, PADCEV ile tedavi sırasında ve son dozu takiben 9 aylık bir süreye kadar çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilir.

#### İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğini geliştirmek amacıyla, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Enfortumab vedotin ile resmi ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Enfortumab vedotin ve CYP3A4 (substratları) ile metabolize olan tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması, klinik farmakokinetik etkileşimleri klinik olarak anlamlı bir indüklenme riskine sahip değildir (bkz. Bölüm 5.2)

#### Diğer ilaçların enfortumab vedotin üzerindeki etkileri

##### CYP3A4 inhibitörleri, substratları veya indükleyicileri

Fizyolojik-bazlı farmakokinetik (PBPK) modellemeye dayanarak, enfortumab vedotin'in ketokonazol (kombine P-gp ve güçlü CYP3A inhibitörü) ile birlikte kullanımının, ADC maruziyetinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, konjuge olmayan MMAE  $C_{maks}$  ve EAA maruziyetini minör bir ölçüde artıracığı tahmin edilmektedir. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte tedavi durumunda dikkatli olunması tavsiye edilir. Eş zamanlı güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. boseprevir, klaritromisin, kobisistat, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakonavir, telaprevir, telitromisin, vorikonazol) kullanan hastalar toksisite belirtileri açısından daha yakından izlenmelidir.

Konjuge olmayan MMAE'nin, eş zamanlı kullanılan CYP3A4 substratları olan ilaçların (örn. midazolam) EAA'sını değiştirmesi öngörülmektedir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]), konjuge olmayan MMAE maruziyetini orta düzeyde etki ile azaltabilir (bkz. Bölüm 5.2)

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi:**

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Tedaviye başlamadan önce, üreme potansiyeline sahip olan kadınlarda 7 gün içinde gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Üreme potansiyeline sahip olan kadınlara tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az 12 ay



süreyle etkili doğum kontrolü kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Enfortumab vedotin ile tedavi edilen erkeklere, PADCEV ile tedavi sırasında ve son dozu takiben 9 aylık bir süreye kadar çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilir.

### **Gebelik dönemi**

PADCEV'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. PADCEV gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak, PADCEV gebe bir kadına uygulandığında fetal zarara neden olabilir

Dişi sıçanlarda embriyo-fetal gelişim çalışmaları, enfortumab vedotinin intravenöz uygulamasının, canlı fetüs sayısında azalma, yavru sayısında azalma ve erken rezorpsiyonlarda artış ile sonuçlandığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). PADCEV gebelik sırasında ve etkili doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tavsiye edilmez.

### **Laktasyon dönemi**

Enfortumab vedotinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen çocuklar için risk göz ardı edilemez. PADCEV tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 6 ay süreyle emzirme durdurulmalıdır.

### **Üreme yeteneği/fertilite**

Sıçanlarda, tekrarlı doz enfortumab vedotin uygulaması testis toksisitesi ile sonuçlanmıştır ve erkek fertilitasını değiştirebilir. MMAE'nin anöjenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, bu tıbbi ürünle tedavi edilen erkeklere, tedaviden önce sperm örneklerini dondurup saklamaları tavsiye edilir. PADCEV'in insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri mevcut değildir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

PADCEV'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilebilir etkiye sahiptir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **Güvenlilik profilinin özeti**

Enfortumab vedotin ile en sık görülen advers reaksiyonlar alopesi (%48,8), yorgunluk (%46,8), iştah azalması (%44,9), periferik duyuşal nöropati (%38,7), diyare (%37,6), bulantı (%36), kaşıntı (%33,4), disguzi (%29,9), anemi (%26,5), kilo kaybı (%23,4), makülo-papüler döküntü (%22,9), cilt kuruluğu (%21,6), kusma (%18,4), aspartat aminotransferaz artışı (%15,3), hiperglisemi, (%13,1), göz kuruluğu (%12,8), alanin aminotransferaz artışı (%12,1) ve döküntü (%10,4) olmuştur.

En yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar diyare (%2) ve hiperglisemi (%2) olmuştur. Hastaların %9'u advers reaksiyonlar nedeniyle enfortumab vedotini kalıcı olarak bırakmıştır; dozun bırakılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyon ( $\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%4) olmuştur. Hastaların %44'ünde dozun yarıda bırakılmasına yol açan advers reaksiyonlar meydana gelmiştir; dozun yarıda bırakılmasına neden olan en yaygın advers reaksiyonlar ( $\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%15), yorgunluk (%7), makülo-papüler döküntü (%4), aspartat aminotransferaz artışı (%4), alanin aminotransferaz artışı (%4), anemi (%3), diyare (%3) ve hiperglisemi (%3) olmuştur. Hastaların %30'unda advers reaksiyon nedeniyle dozun azaltılması gerekmiştir; dozun azaltılmasına



yol açan en yaygın advers reaksiyonlar ( $\geq\%2$ ) periferik duyuşal nöropati (%10), yorgunluk (%5), makülo-papüler döküntü (%4) ve iştah azalması (%2) olmuştur.

#### Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Monoterapi olarak enfortumab vedotinin güvenliliği, klinik çalışmalarda 28 günlük bir krn 1, 8 ve 15.günlerinde 1,25 mg/kg doz alan lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanseri olan 680 hastada değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 3). Hastalar medyan 4,7 aylık (aralık: 0,3 – 34,8) bir süre boyunca enfortumab vedotine maruz bırakılmıştır.

Klinik alışmalar sırasında gözlemlenen advers reaksiyonlar bu bölümde sıklık kategorisine göre listelenmiştir. Sıklıklar řu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

**Tablo 3. Advers reaksiyonlar**

<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Çok yaygın	Anemi
Bilinmiyor <sup>1</sup>	Nötropeni, febril ntropeni, nötrofil sayısında azalma
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Çok yaygın	Hiperglisemi, iştah azalması
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Çok yaygın	Periferik duyuşal nöropati, disguzi
Yaygın	Periferik nöropati, periferik motor nöropati, periferik sensorimotor nöropati, parestezi, hipoestezi, yürüme bozukluğu, kas zayıflığı
Yaygın olmayan	Demyelinizan polinöropati, polinöropati, nörotoksisite, motor disfonksiyon, dizestezi, kas atrofisi, nevrалji, peroneal sinir felci, duyu kaybı, ciltte yanma hissi, yanma hissi
<b>Göz hastalıkları</b>	
Çok yaygın	Göz kuruluğu
<b>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar</b>	
Yaygın	Pnömoni
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Çok yaygın	Diyare, kusma, bulantı
<b>Deri ve deri altı dokusu hastalıkları</b>	
Çok yaygın	Alopesi, kaşıntı, döküntü, makülo-papüler döküntü, kuru cilt
Yaygın	İlaç döküntüsü, cilt eksfoliasyonu, konjonktivit, büllöz dermatit, ciltte kabarcık, stomatit, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, egzama, eritem, eritemli döküntü, maküler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, veziküler döküntü
Yaygın olmayan	Jeneralize eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eksfoliyatif döküntü, pemfigoid, maklovezikler döküntü, dermatit, alerjik dermatit, kontakt dermatit, intertrigo, cilt tahrişi, staz dermatiti, kan kabarcığı
Bilinmiyor <sup>1</sup>	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroz, simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Çok yaygın	Yorgunluk
Yaygın	İnfüzyon bölgesi ekstrevasyonu
<b>Araştırmalar</b>	
Çok yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kilo kaybı



<sup>1</sup> Global pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır.

## Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

### *İmmünojenisite*

Toplam 590 hasta enfortumab vedotin 1,25 mg/kg'a karşı immünojenisite açısından test edilmiştir; 15 hastanın başlangıçta anti-ilaç antikor (ADA) için pozitif olduğu doğrulanmış ve başlangıçta negatif olan hastaların (N=575) toplam 16'sı (%2,8) başlangıç sonrası pozitif olmuştur (13'ü geçici ve 3'ü kalıcı olarak). PADCEV'e karşı antikor oluşturan hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, immünojenisitenin etkililik, güvenlilik veya farmakokinetikler üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin herhangi bir sonuca varılamaz.

### *Cilt reaksiyonları*

Klinik çalışmalarda, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi edilen 680 hastanın %55'inde (375) cilt reaksiyonları meydana gelmiştir. Hastaların %13'ünde (85) şiddetli (Grade 3 veya 4) cilt reaksiyonları meydana gelmiştir ve bu reaksiyonların çoğu, makülo-papüler döküntü, eritemli döküntü, döküntü veya ilaç döküntüsünü içermektedir. Şiddetli cilt reaksiyonlarının başlamasına kadar geçen medyan süre 0,62 aydır (aralık: 0,1 – 6,4). Şiddetli cilt reaksiyonları hastaların %3,8'inde (26) meydana gelmiştir.

EV-201 (N=214) klinik çalışmasında, cilt reaksiyonları yaşayan hastaların %75'inde tam iyileşme ve %14'ünde kısmi iyileşme sağlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

### *Hiperglisemi*

Klinik çalışmalarda, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi edilen 680 hastanın %14'ünde (98) hiperglisemi (kan şekeri >13,9 mmol/L) meydana gelmiştir.

Hastaların %2,2'sinde şiddetli hiperglisemi vakaları meydana gelmiştir, hastaların %7'sinde şiddetli (Grade 3-4) hiperglisemi gelişmiştir ve hastaların %0,3'ü ise her birinde hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz olayı olmak üzere ölümlü sonuçlanan olaylar yaşamıştır. Grade 3-4 hiperglisemi insidansı, vücut kitle indeksi daha yüksek olan hastalarda ve başlangıç hemogloblin A1C'si (HbA1c) daha yüksek olan hastalarda tutarlı bir şekilde artış göstermiştir. Hipergliseminin başlamasına kadar geçen medyan süre 0,6 aydır (aralık: 0.1 – 20.3).

EV-201 (N=214) klinik çalışmasında, son muayeneleri sırasında hastaların %61'inde tam iyileşme ve hastaların %19'unda ise kısmi iyileşme sağlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

### *Periferik nöropati*

Klinik çalışmalarda, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi edilen 680 hastanın %52'sinde (352) periferik nöropati meydana gelmiştir. Hastaların %4'ünde duyuşsal ve motor olaylar dahil olmak üzere şiddetli (Grade 3-4) periferik nöropati gözlenmiştir. Grade  $\geq 2$ 'nin başlamasına kadar geçen medyan süre 4,6 aydır (aralık: 0,1 – 15,8).

EV-201 (N=214) klinik çalışmasında, son muayeneleri sırasında hastaların %19'unda tam iyileşme ve hastaların %39'unda ise kısmi iyileşme sağlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

### *Oküler bozukluklar*

Klinik çalışmalarda, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi sırasında hastaların %30'unda göz kuruluğu görülmüştür. Hastaların %1,3'ü göz kuruluğu nedeniyle tedaviye ara vermiş, %0,1'i ise tedaviyi kalıcı olarak bırakmıştır. Şiddetli (Grade 3) göz kuruluğu yalnızca 3 hastada (%0,4) meydana gelmiştir. Göz kuruluğunun başlangıcına kadar geçen medyan süre 1,7 aydır (aralık: 0 – 19,1) (bkz. Bölüm 4.4).





### Süphemeli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası süphemeli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir süphemeli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Enfortumab vedotin ile doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve 3,6 gün (ADC) ve 2,6 günlük (MMAE) yarılanma ömrü dikkate alınarak, uygun şekilde destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar, monoklonal antikolarlar  
ATC kodu: L01FX13

#### **Etki mekanizması**

Enfortumab vedotin, ürotelyal kanser hücrelerinin yüzeyinde yer alan bir adezyon proteini olan Nektin-4'ü hedef alan bir antikor ilaç konjugatıdır (ADC). Proteaz ile parçalanabilir maleimidokaproil valin-sitruilin bağlayıcı aracılığıyla mikrotübül-bozucu ajan olan monometil auristatin E'ye (MMAE) konjuge edilmiş, tamamı insan IgG1 kappa antikorundan oluşmaktadır. Klinik dışı veriler, enfortumab vedotinin antikanser aktivitesinin, ADC'nin Nektin-4'ü eksprese eden hücrelere bağlanmasından, ardından ADC-Nektin-4 kompleksinin internalizasyonundan ve proteolitik bölünme yoluyla MMAE'nin serbest kalmasından kaynaklandığını öne sürmektedir. MMAE'nin serbest kalması, hücre içerisindeki mikrotübül ağını bozar, ardından hücre siklusu arrestini ve apoptotik hücre ölümünü indükler. Enfortumab vedotinin hedeflediği hücrelerden serbest kalan MMAE, civarındaki Nektin-4'ü az eksprese eden hücrelere yayılarak sitotoksik hücre ölümüyle sonuçlanabilir.

#### **Farmakodinamik etkiler**

##### *Kardiyak Elektrofizyoloji*

İleri evre ürotelyal kanseri olan hastalarda yapılan bir çalışmadan elde edilen EKG verilerine dayanarak, tavsiye edilen 1,25 mg/kg dozunda, enfortumab vedotin ortalama QTc aralığını klinik olarak anlamlı herhangi bir ölçüde uzatmamıştır.

#### **Klinik etkililik ve güvenlilik**

##### **Metastatik Ürotelyal Kanser**

###### *EV-301*

PADCEV'in etkililiği, lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanseri olan, daha önce platin-içeren kemoterapi ve programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1) veya programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) inhibitörü uygulanmış, 608 hastanın yer aldığı açık etiketli, randomize, faz 3, çok merkezli bir çalışma olan EV-301 çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası Genel Sağlık (OS) ve sekonder sonlanım noktaları ise Progresyonsuz Sağlık (PFS) ve Objektif Yanıt Oranı



(ORR) olmuştur [PFS ve ORR, araştırmacı tarafından RECIST v1.1 kullanılarak değerlendirilmiştir].

Hastalar, 28 günlük bir kürün 1., 8. ve 15. günlerinde enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ya da 21 günlük bir kürün 1. gününde araştırmacı tarafından karar verilen kemoterapilerden birini [dosetaksiel 75 mg/m<sup>2</sup> (%38), paklitaksiel 175 mg/m<sup>2</sup> (%36) veya viflunin 320 mg/m<sup>2</sup> (%25)] almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Aktif MSS metastazları, devam eden Grade  $\geq 2$  sensoriyal veya motor nöropatisi, bilinen insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu öyküsü (HIV 1 veya 2), aktif Hepatit B veya C'si veya ilişkili diyabet semptomlarıyla birlikte HbA1c  $\geq 8$  veya HbA1c  $\geq 7$  olarak tanımlanan kontrol edilemeyen diyabeti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Medyan yaş 68 (aralık: 30-88) ve %77'si erkektir ve hastaların çoğunluğu Beyaz (%52) ve Asya ırkındandır (%33). Tüm hastaların başlangıç Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skoru 0 (%40) veya 1'dir (%60). Hastaların %95'inde, metastatik hastalık ve %5'inde ise lokal olarak ileri evre hastalık mevcuttur. %31'i karaciğer metastazı olmak üzere, hastaların %80'inde, visseral metastaz mevcuttur. Hastaların %76'sında ürotelyal karsinom/tranzisyonel hücre karsinomu (TCC) histolojisi %14'ünde karma ürotelyal karsinom ve yaklaşık %10'unda ise diğer histolojik varyantlar mevcuttur. Toplam 76 (%13) hasta daha önce  $\geq 3$  basamak sistemik tedavi almıştır. Hastaların %52'si (314) daha önce PD-1 inhibitörü, %47'si (284) daha önce PD-L1 inhibitörü almıştır ve %1'i (9) ek olarak hem PD-1 hem de PD-L1 inhibitörleri almıştır. Hastaların yalnızca %18'i (111) daha önce uygulanan PD-1 veya PD-L1 inhibitörü tedavisine yanıt vermiştir. Hastaların %63'ü (383) daha önce sisplatin-bazlı rejimler, %26'sı (159) daha önce karboplatin-bazlı rejimler ve ek olarak %11'i (65) hem sisplatin hem de karboplatin-bazlı rejimleri almıştır.

Tablo 4'te, 11,1 aylık medyan takip süresinden sonra EV-301 çalışması için etkililik sonuçlarını özetlenmektedir (%95 GA: 10,6 – 11,6).

**Tablo 4: EV-301'deki etkililik sonuçları**

Sonlanım noktası	PADCEV n=301	Kemoterapi n=307
<b>Genel sağkalım</b>		
Olay görülen hasta sayısı (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Medyan ay (%95 GA)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,702 (0,556, 0,886)	
1-yönlü p-değeri	0,00142*	
<b>Progresyonsuz sağkalım<sup>†</sup></b>		
Olay görülen hasta sayısı (%)	201 (66,8)	231 (75,2)
Medyan ay (%95 GA)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,615 (0,505, 0,748)	
1-yönlü p-değeri	<0,0001 <sup>‡</sup>	
<b>Objektif yanıt oranı (CR + PR)<sup>‡</sup></b>		
ORR (%) (%95 GA)	40,6 (34,9, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
1-yönlü p-değeri	<0,0001 <sup>§</sup>	
Tam yanıt oranı (%)	4,9	2,7
Kısmi yanıt oranı (%)	35,8	15,2
<b>Yanıt verenler için yanıt süresi</b>		
Medyan ay (%95 GA)	7,4 (5,6, 9,5)	8,1 (5,7, 9,6)

\*önceden belirlenmiş etkililik sınırı= 0,00679, 1-yönlü (301 çalışmasında gözlenen ölümlere göre ayarlanmıştır)

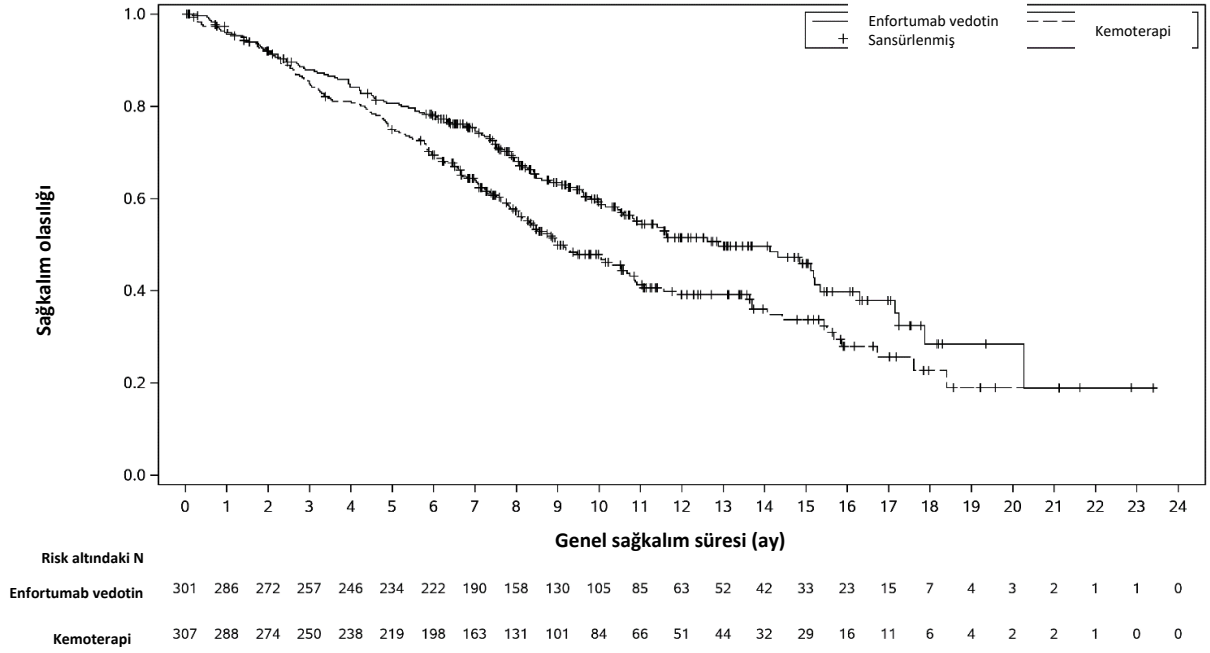
<sup>†</sup>araştırmacı tarafından RECIST v1.1 kullanılarak değerlendirilmiştir.

<sup>‡</sup>önceden belirlenmiş etkililik sınırı= 0,02189, 1-yönlü (432 çalışmasında gözlenen PFS1 olaylarına göre ayarlanmıştır)

<sup>§</sup>önceden belirlenmiş etkililik sınırı= 0,025, 1-yönlü (%100 bilgi fraksiyonu ile ayarlanmıştır)



Şekil 1: Genel Sağkalım için Kaplan Meier Grafiği



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

PADCEV intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

#### Dağılım:

ADC'nin tahmini ortalama kararlı-durum dağılım hacmi, 1,25 mg/kg enfortumab vedotin uygulamasını takiben 12,8 litre olmuştur. MMAE'nin plazma proteinine bağlanması, *in vitro* olarak %68 – %82 arasında değişmiştir. MMAE'nin yer değiştirmesi veya proteine yüksek oranda bağlı tıbbi ürünlerle yer değiştirmesi olası değildir. *In vitro* çalışmalar, MMAE'nin bir P-glikoprotein substratı olduğunu göstermektedir.

#### Biyotransformasyon:

Enfortumab vedotinden serbest kalan MMAE'nin küçük bir kısmı metabolize olur. *In vitro* veriler, MMAE metabolizmasının başlıca CYP3A4 ile oksidasyon aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

#### Eliminasyon:

Hastalarda ADC ve konjuge olmayan MMAE'nin ortalama klerensi sırasıyla 0,11 L/saat ve 2,11 L/saat olmuştur. ADC eliminasyonu, 3,6 günlük bir yarılanma ömrü ile çok-üslü bir düşüş sergilemiştir.

MMAE'nin eliminasyonunun, enfortumab vedotinden serbest kalma hızı ile sınırlı olduğu görülmektedir. MMAE eliminasyonu, 2,6 günlük bir yarılanma ömrü ile çok-üslü bir düşüş sergilemiştir.

MMAE atılımı başlıca feçes yoluyla, daha az oranda ise idrar yoluyla gerçekleşir. MMAE'iceren



başka bir ADC'nin tek dozunu takiben, uygulanan toplam MMAE'nin yaklaşık %24'ü değişmemiş ilaç olarak 1 haftalık bir süre içinde feçeste ve idrarda geri kazanılmıştır. Geri kazanılan MMAE'nin büyük çoğunluğu feçes yoluyla atılmıştır (%72). Enfortumab vedotin uygulamasından sonra, MMAE için benzer bir atılım profili beklenmektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Yaşlı hastalar:**

Popülasyon farmakokinetik analizi, yaşın enfortumab vedotinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir.

#### **İrk ve cinsiyet:**

Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, ırk [%69 (519/748) Beyaz, %21 (158/748) Asyalı, %1 (10/748) Siyahi ve %8 (61/748) diğer veya bilinmiyor] ve cinsiyet [%73 (544/748) erkek] enfortumab vedotinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir.

#### **Böbrek yetmezliği:**

ADC ve konjuge olmayan MMAE'nin farmakokinetiği, hafif (CrCL >60-90 mL/dk; n=272), orta (CrCL 30-60 mL/dk; n=315) ve şiddetli (CrCL 15-<30 mL/dk; n=25) böbrek yetmezliği olan hastalara 1,25 mg/kg enfortumab vedotin uygulanmasından sonra değerlendirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında; hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ADC veya konjuge olmayan MMAE'nin EAA maruziyetinde anlamlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Enfortumab vedotin, son aşama böbrek hastalığı (CrCL <15 mL/dk) olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda yürütülen klinik çalışmalardan elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin 1-1,5 x ULN ve herhangi bir derecede AST veya toplam bilirubin ≤ULN ve AST >ULN, n=65) olan hastalarda ADC maruziyetinde herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiş ve konjuge olmayan MMAE EAA'sında %37'lik bir artış gözlenmiştir. Enfortumab vedotin, yalnızca orta derecede karaciğer yetmezliği olan sınırlı sayıda hasta üzerinde (n= 3) çalışılmıştır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliğinin (toplam bilirubin >1,5xULN veya herhangi bir derecede AST) veya karaciğer transplantasyonunun ADC veya konjuge olmayan MMAE'nin farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

### **Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler**

#### **İlaç Etkileşim Çalışmaları**

##### *Fizyolojik-Bazlı Farmakokinetik (PBPK) Modelleme Tahminleri:*

Enfortumab vedotinin ketokonazol (kombine bir P-glikoprotein (P-gp) ve güçlü CYP3A inhibitörü) ile eş zamanlı kullanımının, ADC maruziyetinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, konjuge olmayan MMAE  $C_{maks}$ 'ını ve EAA maruziyetini minör bir ölçüde arttıracığı tahmin edilmektedir.

Enfortumab vedotinin rifampin (kombine bir P-gp ve güçlü CYP3A indükleyicisi) ile eş zamanlı kullanımının, ADC maruziyetinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, konjuge olmayan MMAE  $C_{maks}$ 'ını ve EAA maruziyetini orta düzeyde bir etki ile azaltacağı tahmin edilmektedir. Rifampinin MMAE  $C_{maks}$ 'ı üzerindeki tam etkisi, PBPK modelinde düşük tahmin edilebilir.

Enfortumab vedotinin eşzamanlı kullanımının midazolama (hassas bir CYP3A substratı) maruziyeti



etkilemeyeceği tahmin edilmektedir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, MMAE'nin CYP3A4/5'i inhibe ettiğini, fakat diğer CYP450 izoformlarını inhibe etmediğini göstermektedir. MMAE, insan hepatositlerindeki majör CYP450 enzimlerini indüklememiştir.

#### *In vitro* çalışmalar

*In vitro* çalışmalar, MMAE'nin bir substrat olduğunu ve atım transporterleri olan P-glikoproteininin (P-gp) inhibitörü olmadığını göstermektedir. *In vitro* çalışmalarda, MMAE'nin meme kanseri direnç proteini (BCRP), çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2), organik anyon taşıyıcı polipeptid 1B1 veya 1B3 (OATP1B1 veya OATP1B3), organik katyon taşıyıcı 2 (OCT2) veya organik anyon taşıyıcı 1 veya 3 (OAT1 veya OAT3)'ün substratı olmadığı belirlenmiştir. MMAE, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda safra tuzu eksport pompası (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 veya OATP1B3'ün inhibitörü değildir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Genotoksisite çalışmaları, MMAE'nin bakterilerde ters mutasyon testinde (Ames testi) veya L5178Y TK+/- fare lenfoma mutasyon testinde fark edilebilir bir genotoksik potansiyele sahip olmadığını göstermiştir. MMAE, sıçanlarda mikronukleus testinde kromozomal aberasyonları indüklemiş olup, bu etki mikrotübül-bozucu ajanların farmakolojik etkisi ile tutarlıdır.

Sıçanlarda (4- ve 13-haftalık) ve maymunlarda (4-haftalık) tekrarlanan doz çalışmalarında cilt lezyonları fark edilmiştir. Cilt değişiklikleri, 6 haftalık bir iyileşme döneminin sonunda tamamen eski haline dönmüştür.

Klinik çalışmalarda rapor edilen hiperglisemi, hem sıçan hem de maymun toksisite çalışmalarında tespit edilmemiştir ve her iki türün pankreasında histopatolojik bulgu mevcut değildir.

Fetal toksisite (yavru sayısında azalma veya tüm yavruların kaybı) gözlenmiştir ve yavru sayısındaki azalma, erken rezorpsiyonlarda artışa yansımıştır. Kontrol ile karşılaştırıldığında, 2 mg/kg doz seviyesinde hayatta kalan fetüslerde ortalama fetal vücut ağırlığı azalmıştır.

Enfortumab vedotin ile ilişkili fetal iskelet değişiklikleri, gelişimsel gecikmeler olarak değerlendirilmiştir. 2 mg/kg'lık doz (tavsiye edilen insan dozundaki maruziyete yaklaşık olarak benzer maruziyetlerde), maternal toksisite, embriyo-fetal ölüm ve gastroşizis, yanlış yöne dönmüş arka bacak, ön patinin olmayışı, yanlış konumlanmış iç organlar ve kaynaşmış servikal ark gibi yapısal malformasyonlarla sonuçlanmıştır. İlave olarak, iskelet anomalileri (asimetrik, kaynaşmış, tamamen kemikleşmemiş ve deforme olmuş göğüs kafesi, deforme olmuş servikal ark ve torasik merkezde tek taraflı kemikleşme) ve fetüs ağırlığında azalma gözlenmiştir.

Yalnızca sıçanlarda gözlemlenen testiküler toksisite, 24 haftalık bir iyileşme döneminin sonunda kısmen düzelmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Histidin  
Histidin hidroklorür monohidrat  
Trehaloz dihidrat  
Polisorbat 20

### **6.2. Geçimsizlikler**



Aynı infüzyon hattı aracılığıyla diğer ilaçlar eş zamanlı uygulanmamalıdır ve diğer seyrelticiler veya çözücülerle karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

#### Açılmamış flakon

36 ay

#### Flakonda sulandırılmış çözelti

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırıldıktan sonra flakondaki/flakonlardaki çözelti derhal infüzyon torbasına ilave edilmelidir. Hemen kullanılamaması durumunda, sulandırılmış flakonların kullanımdan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normal koşullarda 2°C ila 8°C arasında buzdolabında 24 saatten daha uzun olmamalıdır. Dondurmayınız.

#### İnfüzyon torbasında seyreltilmiş dozlama çözeltisi

Mikrobiyolojik açıdan infüzyon torbasına seyreltildikten sonra torbadaki seyreltilmiş çözelti hastaya derhal uygulanmalıdır. Hemen kullanılamaması durumunda, seyreltilmiş dozlama çözeltisinin kullanımdan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normal koşullarda infüzyon süresi dahil 2°C ila 8°C'de buzdolabında 16 saatten fazla olmamalıdır. Dondurmayınız.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

#### Açılmamış flakonlar

Buzdolabında (2°C ila 8°C) saklayınız. Dondurmayınız.

Tıbbi ürünün sulandırıldıktan ve seyreltildikten sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3.'e bakınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri bromobütül kauçuk tıpalı, gümüş bir halkaya sahip 20 mm alüminyum contalı ve sarı kapaklı 10 mL Tip I cam flakon. Her bir kartonda 1 flakon yer alır.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

PADCEV riskli bir ilaçtır. Geçerli özel atık taşıma ve imha prosedürleri takip edilmelidir. Kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

### Hazırlama ve uygulama talimatları

#### *Tek dozluk flakonda sulandırma*

1. Antikanser tıbbi ürünlerin uygun şekilde atık taşıma ve imhası için prosedürler takip edilir.
2. Dozlama çözeltilerinin sulandırılması ve hazırlanması için uygun aseptik teknik kullanılır.
3. Gerekli flakon sayısını belirlemek için, hastanın ağırlığına göre tavsiye edilen doz hesaplanır.
4. Her bir flakon aşağıdaki gibi sulandırılır ve mümkünse steril enjeksiyonluk su akışı doğrudan liyofilize tozun üzerine değil, flakonun cidarı boyunca uygulanır: 10 mg/mL enfortumab vedotin elde etmek için 3,3 mL steril enjeksiyonluk su ilave edilir.
5. Her bir flakon, içindekiler tamamen çözünene kadar dairesel hareketlerle yavaşça döndürülür. Sulandırılmış flakon/flakonlar kabarcıklar ortadan kaybolana kadar en az 1 dakika süreyle beklemeye bırakılır. Flakonlar çalkalanmamalıdır.
6. Çözelti, partiküler madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenir. Sulandırılmış çözelti, berrak – hafif opak, renksiz– açık sarı arasında olmalı ve görünür partikül



içermemelidir. Görünür partikül veya renk değişikliği gözlenen flakon kullanılmamalıdır.

#### *İnfüzyon torbasında seyreltme*

7. Flakondan sulandırılmış çözeltinin hesaplanan doz miktarı çekilir ve bir infüzyon torbasına transfer edilir.
8. Enfortumab vedotin 50 mg/mL (%5) dekstroz, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür veya Laktatlı Ringer enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltilir. İnfüzyon torbası, 0,3 mg/mL ila 4 mg/mL'lik nihai enfortumab vedotin konsantrasyonu elde etmek için yeterli çözücüye olanak sağlayacak büyüklükte olmalıdır.  
Seyreltilmiş enfortumab vedotin dozlama çözeltisi; polivinil klorür (PVC), etilvinil asetat, polipropilen (PP) gibi polyolefinden oluşan intravenöz infüzyon torbaları ile, veya polietilen (PE), polietilen tereftalat glikol-modifiye edilmiş IV flakonlar ile, ve plastikleştirici (bis(2-etilheksil) fitalat (DEHP) veya tris(2-etilheksil) trimellitat (TOTM)) içeren PVC, PE'den oluşan infüzyon setleri ile ve polietersülfon, poliviniliden diflorür veya karışık selüloz esterlerinden oluşan filtre membranları (por büyüklüğü: 0,2-1,2 µm) ile geçimlidir.
9. Seyreltilmiş çözelti yavaşça tersyüz edilerek karıştırılır. Torba çalkalanmamalıdır.
10. Kullanmadan önce, infüzyon torbası herhangi bir partiküler madde veya renk değişikliği açısından görsel olarak incelenir. Sulandırılmış çözelti, berrak – hafif opak, renksiz– açık sarı arasında olmalı ve görünür partikül içermemelidir. Partiküler madde veya renk değişikliği gözlemlenirse, infüzyon torbası kullanılmamalıdır.
11. Tek dozluk flakonlarda kalan kullanılmamış kısım atılır.

#### *Uygulama*

12. İnfüzyon, intravenöz bir hat aracılığıyla 30 dakika süreyle uygulanır. İntravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır.  
Akrilonitril bütadien stiren (ABS), akrilik, aktif kömür, etilen propilen dien monomeri, metakrilat ABS, polikarbonat, poliizopren, polioksimetilen, PP, silikon, paslanmaz çelik, sulandırılmış çözelti için termoplastik elastomerden oluşan kapalı sistem transfer cihazı ile geçimsizlik gözlemlenmemiştir.
13. Diğer tıbbi ürünlerle aynı infüzyon hattında eş zamanlı uygulanmamalıdır.
14. Uygulama sırasında düz eksenli filtrelerin veya enjektör filtrelerinin (por büyüklüğü: 0,2-1,2 µm, tavsiye edilen materyaller: polietersülfon, poliviniliden diflorür, karışık selüloz esterleri) kullanılması tavsiye edilir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.  
Esentepe Mah. Bahar Sk.  
Özdilek River Plaza Vyndham Grand Blok  
No:13 İç Kapı No:39 34394 Şişli, İstanbul  
Tel: 0212 440 08 00  
Faks: 0212 438 36 71

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2023/489

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 12.12.2023

Ruhsat yenileme tarihi:



## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

