

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 kappa antikorundan oluşmaktadır.

Antikor, memeli (Çin hamster ovaryumu) 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, pembrolizumab ile kombinasyon halinde, platin içeren kemoterapiye uygun, rezeke edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

PADCEV monoterapi olarak; 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

PADCEV tedavisi, anti-kanser tedavilerin uygulanmasında deneyime sahip bir hekim tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir. Tedaviye başlamadan önce iyi bir venöz erişim sağlanmalıdır (*bkz. Bölüm 4.4*).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi olarak 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).

Pembrolizumab ile kombinasyon halinde verildiğinde, önerilen enfortumab vedotin dozu 1,25 mg/kg olup (≥ 100 kg hastalar için maksimum 125 mg'a kadar), hastalık ilerleyene veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 3 haftalık (21 günlük) döngünün 1. ve 8. Günlerinde 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Pembrolizumabın önerilen dozu, 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanan 3 haftada bir 200 mg veya 6 haftada bir 400 mg'dır. Hastalara aynı gün verildiğinde enfortumab vedotinden sonra pembrolizumab uygulanmalıdır. Pembrolizumabın ek doz bilgisi için pembrolizumab KÜB'üne bakınız.

Doz değişiklikleri

Tablo 1: Lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanserli hastalarda enfortumab vedotin dozuna ara verilmesi, azaltılması ve kesilmesi

Advers Reaksiyon	Şiddet*	Doz Modifikasyonu*
Cilt Reaksiyonları	Şüpheli Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) veya büllöz lezyonlar	Derhal durdurulur ve özel bakım için sevk edilir.
	Onaylanmış SJS veya TEN; Grade 4 veya tekrarlayan Grade 3	Kalıcı olarak sonlandırılır.
	Grade 2 kötüleşme Ateşle seyreden Grade 2 Grade 3	- Grade ≤ 1 olana kadar ara verilir. - Özel bakım için sevk değerlendirilmelidir. - Aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması değerlendirilir.
Hiperglisemi	Kan şekeri seviyesi $>13,9$ mmol/L (> 250 mg/dL)	- Yükselen kan şekeri $\leq 13,9$ mmol/L (≤ 250 mg/dL)'ye ulaşmaya kadar ara verilir. - Aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir.
Pnömoni/İnterstisyel Akciğer Hastalığı (ILD)	Grade 2	Grade ≤ 1 olana kadar ara verilir, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması değerlendirilir (bkz. Tablo 2).
	Grade ≥ 3	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Periferik Nöropati	Grade 2	- Grade ≤ 1 olana kadar ara verilir. - İlk defa meydana gelmesi durumunda, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir. - Nüksetmesi durumunda, Grade ≤ 1 olana kadar ara verilir, daha sonra doz bir doz seviyesinde azaltılarak tedaviye devam edilir (bkz. Tablo 2).
	Grade ≥ 3	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Diğer hematolojik olmayan toksisite	Grade 3	Grade ≤ 1 olana kadar ara verilir, daha sonra aynı doz seviyesinde tedaviye devam edilir veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması değerlendirilir (bkz. Tablo 2).
	Grade 4	Kalıcı olarak sonlandırılır.
Hematolojik toksisite	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 (bkz. Tablo 2).

	Grade 4	Grade ≤ 1 olana kadar ara verilir, daha sonra doz bir doz seviyesinde azaltılır veya tedavi sonlandırılır (bkz. Tablo 2).
--	---------	--

* 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: İstenmeyen etkiler için enfortumab vedotin tavsii edilen doz azaltımı

	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.

Tavsii edilen doz, 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Enfortumab vedotin, intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır.

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 hastalarda [toplam bilirubin 1–1,5 × normalin üst limiti (ULN) ve herhangi bir derecede AST veya toplam bilirubin $\leq$ ULN ve AST $>$ ULN] doz ayarlaması gerekli değildir. Enfortumab vedotin, yalnızca orta ve şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olan sınırlı sayıda hastada değerlendirilmiştir. Karaciğer yetmezliğinin MMAE'ye (sitotoksik ilaç) sistemik maruziyeti artırması beklenir; bu nedenle hastalar olası advers olaylar açısından yakından izlenmelidir. Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki verilerin azlığı nedeniyle, belirli bir doz önerisi verilemez (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Hafif [kreatinin klerensi (CrCL) >60 –90 mL/dk], orta (CrCL 30–60 mL/dk) veya şiddetli (CrCL 15–30 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Enfortumab vedotin son evre renal hastalığı olan (CrCL <15 mL/dk) hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanseri endikasyonu için enfortumab vedotin pediyatrik popülasyonda ilgili kullanımı mevcut değildir.

Yaşlı hastalar:

65 yaş ve üzeri hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (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

İzlenebilirlik

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

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.

Enfortumab vedotin ile birlikte çoğunlukla makülopapüler döküntü olmak üzere, hafif ila orta dereceli cilt reaksiyonları rapor edilmiştir. Enfortumab vedotin, pembrolizumab ile kombinasyon halinde verildiğinde, enfortumab vedotin monoterapisi ile karşılaştırıldığında cilt reaksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksek bir oranda gerçekleşmiştir (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.

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 veya büllöz lezyonların başlaması 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 Grade 3 cilt reaksiyonları durumunda, PADCEV tedavisi kalıcı olarak sonlandırılır. Grade 2 kötüleşme, ateşle seyreden Grade 2 veya Grade 3 cilt reaksiyonları için, Grade ≤ 1 olana kadar tedaviye ara verilmeli ve özel bakım için sevk değerlendirilmelidir. Tedaviye aynı doz seviyesinde devam edilmeli veya dozun bir doz seviyesinde azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pnömoni/ILD

Enfortumab vedotin ile tedavi edilen hastalarda şiddetli, yaşamı tehdit eden veya ölümcül pnömoni/ILD meydana gelmiştir. Enfortumab vedotin pembrolizumab ile birlikte verildiğinde, enfortumab vedotin monoterapi olarak verildiği zamana kıyasla, şiddetli olaylar da dahil olmak üzere pnömonit/ILD insidansı daha yüksek oranda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Radyolojik muayene ile hipoksi, öksürük, dispne veya interstisyel infiltratlar gibi pnömoni/ILD’yi işaret eden belirti ve semptomlar hastalar açısından takip edilir. Grade ≥ 2 olaylar için kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır (örneğin, 1-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlangıç dozu ve akabinde doz ayarlanması).

Grade 2 pnömoni/ILD için PADCEV’e ara verilir ve dozun azaltılması değerlendirilir. Grade ≥ 3 pnömoni/ILD için PADCEV kalıcı olarak sonlandırılır (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 ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) 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 $>13,9 \text{ mmol/L}$ kadar yükselirse ($>250 \text{ mg/dL}$), kan şekeri $\leq 13,9 \text{ mmol/L}$ ($\leq 250 \text{ mg/dL}$) olana ve uygun şekilde tedavi edilene kadar PADCEV tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Ciddi enfeksiyonlar

PADCEV ile tedavi edilen hastalarda sepsis (ölümcül sonuçlar dahil) gibi ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar, olası ciddi enfeksiyonların ortaya çıkması açısından tedavi sırasında dikkatlice izlenmelidir.

Periferik nöropati

Enfortumab vedotin ile, Grade ≥ 3 reaksiyonlar dahil, çoğunlukla periferik duyuşal nöropati olmak üzere periferik nöropati meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Önceden var olan Grade ≥ 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 ≥ 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 ektravazasyonu

Enfortumab vedotin uygulamasını takiben ektravazasyona 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 ektravazasyonu izlenir. Ektravazasyon meydana gelirse, infüzyon durdurulur ve advers reaksiyonlar izlenir.

Embriyo-fetal toksisite ve kontrasepsiyon

Hamile kadınlar fetus 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 6 ay süreyle etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir. Enfortumab vedotin ile tedavi edilen erkeklere, PADCEV ile tedavi sırasında ve son dozu takiben en az 4 boyunca çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilir.

Hasta bilgilendirme paketi

Reçete yazan kişi, pembrolizumab ile kombinasyon tedavisi de dahil olmak üzere PADCEV tedavisinin risklerini hasta ile görüşmelidir. Hastaya her reçeteyle birlikte kullanma talimatı ve hasta kartı verilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Enfortumab vedotin ile resmi ilaç-ilâç etkileşimi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Enfortumab vedotin ve CYP3A4 (substratları) ile metabolize olan tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması, klinik

farmakokinetik etkileşimleri klinik olarak anlamlı bir indükleme riskine sahip değildir (bkz. Bölüm 5.2)

Diğer tıbbi ürünlerin 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 öngörülmemektedir.

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/Erkeklerde ve kadınlarda 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 6 ay süreyle etkili doğum kontrolü kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Enfortumab vedotin ile tedavi edilen erkeklere, PADCEV ile tedavi sırasında ve son dozu takiben en az 4 ay boyunca 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 vedotin'in 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

Monoterapi olarak enfortumab vedotin

Enfortumab vedotinin güvenliliği, iki faz 1 çalışmasında (EV-101 ve EV-102), üç faz 2 çalışmasında (EV-103, EV-201 ve EV-203) ve bir faz 3 çalışmasında (EV-301) en az bir doz 1,25 mg/kg alan 793 hastada monoterapi olarak değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 3). Hastalar enfortumab vedotine 4,7 aylık ortalama süreyle maruz kalmışlardır (aralık: 0,3 ila 55,7 ay).

Güvenlilik profilinin özeti

Enfortumab vedotin ile en sık görülen advers reaksiyonlar alopesi (%47,7), iştah azalması (%47,2), yorgunluk (%46,8), diyare (%39,1), periferik duyuşal nöropati (%38,5), bulantı (%37,8), kaşıntı (%33,4), disguzi (%30,4), anemi (%29,1), kilo kaybı (%25,2), makülo-papüler döküntü (%23,6), cilt kuruluğu (%21,8), kusma (%18,7), aspartat aminotransferaz artışı (%17), hiperglisemi, (%14,9), göz kuruluğu (%12,7), alanin aminotransferaz artışı (%12,7) ve döküntü (%11,6) olmuştur.

En yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq$ %2) diyare (%2,1) ve hiperglisemi (%2,1) olmuştur. Hastaların %21'i advers reaksiyonlar nedeniyle enfortumab vedotini kalıcı olarak bırakmıştır; dozun bırakılmasına neden olan en yaygın advers reaksiyon ($\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%4,8) olmuştur. Hastaların %62'sinde dozun yarıda bırakılmasına neden olan advers reaksiyonlar meydana gelmiştir; dozun yarıda bırakılmasına neden olan en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%14,8), yorgunluk (%7,4), makülo-papüler döküntü (%4), aspartat aminotransferaz artışı (%3,4), alanin aminotransferaz artışı (%3,2), anemi (%3,2), hiperglisemi (%3,2), nötrofil sayısında azalma (%3), diyare (%2,8), döküntü (%2,4) ve periferik motor nöropati (%2,1) olmuştur. Hastaların %38'inde advers reaksiyon nedeniyle dozun azaltılması gerekmiştir; dozun azaltılmasına neden olan en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%10,3), yorgunluk (%5,3), makülo-papüler döküntü (%4,2) ve iştah azalması (%2,1) olmuştur.

Pembrolizumab ile kombinasyon halinde Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin pembrolizumab ile birlikte uygulandığında, tedaviye başlamadan önce pembrolizumab KÜB'üne bakınız.

Enfortumab vedotinin pembrolizumab ile kombinasyonunun güvenliliği, bir faz 2 çalışmasında (EV-

103) ve bir faz 3 çalışmasında (EV-302) en az bir doz enfortumab vedotin 1,25 mg/kg alan 564 hastada pembrolizumab ile birlikte değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 3). Hastalar, pembrolizumab ile birlikte enfortumab vedotine ortalama 9,4 ay süreyle (aralık: 0,3 ila 34,4 ay) maruz bırakılmıştır.

Enfortumab vedotin ile pembrolizumab kombinasyonunda en sık görülen advers reaksiyonlar periferik duyuşal nöropati (%53,4), kaşıntı (%41,1), yorgunluk (%40,4), diyare (%39,2), alopesi (%38,5), makülopapüler döküntü (%36), kilo kaybı (%36), iştah azalması (%33,9), bulantı (%28,4), anemi (%25,7), disguzi (%24,3), kuru cilt (%18,1), alanin aminotransferaz artışı (%16,8), hiperglisemi (%16,7), aspartat aminotransferaz artışı (%15,4), göz kuruluğu (%14,4), kusma (%13,3), maküler döküntü (%11,3), hipotiroidizm (%10,5) ve nötropeni (%10,1) olmuştur.

En sık görülen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq$ %2) diyare (%3) ve pnömonit (%2,3) olmuştur. Hastaların %36'sı advers reaksiyonlar nedeniyle enfortumab vedotini kalıcı olarak bırakmıştır; tedavinin bırakılmasına yol açan en sık görülen advers reaksiyonlar ($\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%12,2) ve makülopapüler döküntü (%2) olmuştur.

Enfortumab vedotin dozuna ara verilmesine yol açan advers reaksiyonlar hastaların %72'sinde meydana gelmiştir. Doza ara verilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%17), makülopapüler döküntü (%6,9), diyare (%4,8), yorgunluk (%3,7), pnömonit (%3,7), hiperglisemi (%3,4), nötropeni (%3,2), alanin aminotransferaz artışı (%3), kaşıntı (%2,3) ve anemi (%2) olmuştur.

Enfortumab vedotin dozunun azaltılmasına yol açan advers reaksiyonlar hastaların %42,4'ünde meydana gelmiştir. Doz azaltılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %2) periferik duyuşal nöropati (%9,9), makülopapüler döküntü (%6,4), yorgunluk (%3,2), diyare (%2,3) ve nötropeni (%2,1) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Enfortumab vedotin monoterapi veya pembrolizumab ile kombinasyon halinde klinik çalışmaları sırasında gözlemlenen veya enfortumab vedotin pazarlama sonrası kullanımından bildirilen advers reaksiyonlar bu bölümde sıklık kategorisine göre listelenmiştir. Sıklıklar şu 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 ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 3. Enfortumab vedotin ile tedavi edilen hastalarda Advers reaksiyonlar

	Monoterapi	Pembrolizumab ile kombinasyon halinde
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Yaygın	Sepsis	Sepsis
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Anemi	Anemi
Bilinmiyor ¹	Nötropeni, febril nötropeni, nötrofil sayısında azalma	Nötropeni, febril nötropeni, nötrofil sayısında azalma
Endokrin hastalıkları		
Çok yaygın		Hipotiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	Hiperglisemi, iştah azalması	Hiperglisemi, iştah azalması
Bilinmiyor ¹	Diyabetik ketoasidoz	Diyabetik ketoasidoz

Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Periferik duyuşal nöropati, disguzi	Periferik duyuşal nöropati, disguzi
Yaygın	Periferik nöropati, periferik motor nöropati, periferik sensorimotor nöropati, parestezi, hipoestezi, yürüme bozukluğu, kas zayıflığı	Periferik motor nöropati, periferik sensorimotor nöropati, parestezi, hipoestezi, yürüme bozukluğu, kas zayıflığı
Yaygın olmayan	Demiyelinizan polinöropati, polinöropati, nörotoksisite, motor disfonksiyon, dizestezi, kas atrofisi, nevralsi, peroneal sinir felci, duyu kaybı, ciltte yanma hissi, yanma hissi	Nörotoksisite, dizestezi, miyastenia gravis, nevralsi, peroneal sinir felci, ciltte yanma hissi
Göz hastalıkları		
Çok yaygın	Göz kuruluğu	Göz kuruluğu
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar		
Çok yaygın		Pnömoni/ILD ²
Yaygın	Pnömoni/ILD ²	
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Diyare, kusma, bulantı	Diyare, kusma, bulantı
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları		
Çok yaygın	Alopesi, kaşıntı, döküntü, makülo-papüler döküntü, cilt kuruluğu	Alopesi, kaşıntı, makülo-papüler döküntü, cilt kuruluğu, maküler döküntü
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	Döküntü, cilt eksfoliasyonu, konjonktivit, büllöz dermatit, ciltte kabarcık, stomatit, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, egzama, eritem, eritemli döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, veziküler döküntü, eritema multiforme, dermatit
Yaygın olmayan	Jeneralize eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eksfoliyatif döküntü, pemfigoid, maküloveziküler döküntü, dermatit, alerjik dermatit, kontakt dermatit, intertrigo, cilt tahriş, staz dermatiti, kan kabarcığı	İlaç döküntüsü, jeneralize eksfoliyatif dermatit, eksfoliyatif döküntü, pemfigoid, kontakt dermatit, intertrigo, cilt tahriş, staz dermatiti
Bilinmiyor ¹	Toksik epidermal nekroliz, cilt hiperpigmentasyonu, cilt renk değışikliğı, pigmentasyon bozukluğu, Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroz, simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem	Toksik epidermal nekroliz, cilt hiperpigmentasyonu, cilt renk değışikliğı, pigmentasyon bozukluğu, Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroz, simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Yaygın		Miyozit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Çok yaygın	Yorgunluk	Yorgunluk
Yaygın	İnfüzyon bölgesi ektravazasyonu	İnfüzyon bölgesi ektravazasyonu
Araştırmalar		
Çok yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kilo kaybı	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kilo kaybı
Yaygın		Lipaz artışı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		
Yaygın	İnfüzyonla ilgili reaksiyon	İnfüzyonla ilgili reaksiyon

¹ Global pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır.

² Şunları içerir: akut solunum sıkıntısı sendromu, otoimmün akciğer hastalığı, immün aracılı akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer opasitesi, organize pnömoni, pnömonit, pulmoner fibrozis, pulmoner toksisite ve sarkoidoz.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İmmünojenisite

Toplam 697 hasta monoterapi olarak enfortumab vedotin 1,25 mg/kg'a karşı immünojenisite açısından test edilmiştir; 16 hastanın başlangıçta anti-ilâç antikor (ADA) için pozitif olduğu doğrulanmış ve başlangıçta negatif olan hastaların (N=681) toplam 24'ü (%3,5) başlangıç sonrası pozitif olmuştur.

Enfortumab vedotin ile pembrolizumab kombinasyonunu takiben toplam 490 hasta enfortumab vedotine karşı immünojenite açısından test edilmiştir; 24 hastanın başlangıçta ADA için pozitif olduğu doğrulanmıştır ve başlangıçta negatif olan hastalarda (N=466), toplam 14 (%3) başlangıç sonrası pozitif olmuştur. Tedaviyle ortaya çıkan anti-enfortumab vedotin antikor oluşumunun insidansı, enfortumab vedotin monoterapi olarak ve pembrolizumab ile kombinasyon halinde uygulanmasını takiben değerlendirildiğinde tutarlı olmuştur.

PADCEV'e karşı antikor oluşturan hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, immünojenisitenin etkililik, güvenlik veya farmakokinetikler üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin herhangi bir sonuca varılamaz.

Cilt reaksiyonları

Enfortumab'ın monoterapi olarak klinik çalışmalarında, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi edilen 793 hastanın %57'sinde (452) cilt reaksiyonları meydana gelmiştir. Hastaların %14'ünde (108) şiddetli (Grade 3 veya 4) cilt reaksiyonları meydana gelmiştir ve bu reaksiyonların çoğu, makülo-papüler döküntü, stomatit, eritemli döküntü, döküntü veya ilâç döküntüsünü içermektedir. Şiddetli cilt reaksiyonlarının başlamasına kadar geçen medyan süre 0,7 aydır (aralık: 0,1 – 8,2). Şiddetli cilt reaksiyonları hastaların %4,3'ünde (34) meydana gelmiştir.

Cilt reaksiyonları yaşayan ve iyileşme ile ilgili verileri olan hastaların (N=366) %61'inde tam iyileşme, %24'ünde kısmi iyileşme sağlanmış ve %15'inde son değerlendirme sırasında hiçbir iyileşme sağlanmamıştır. Son değerlendirmede rezidüel cilt reaksiyonları olan hastaların %39'unun %38'inde Grade ≥ 2 olaylar görülmüştür.

Enfortumab vedotin pembrolizumab ile kombinasyonunun klinik çalışmalarında, 564 hastanın %70'inde (392) cilt reaksiyonları meydana gelmiştir ve bu cilt reaksiyonlarının çoğunluğu makülo-papüler döküntü, maküler döküntü ve papüler döküntüyü içermektedir. Şiddetli (Grade 3 veya 4) cilt reaksiyonları, hastaların %17'sinde (97) meydana gelmiştir (Grade 3: %16, Grade 4: %1). Şiddetli cilt reaksiyonlarının başlangıcına kadar geçen medyan süre 1,7 aydır (aralık: 0,1 ila 17,2 ay). Cilt reaksiyonları yaşayan ve iyileşme ile ilgili verileri olan hastaların (N=391) %59'unda tam iyileşme, %30'unda kısmi iyileşme sağlanmış ve %10'unda son değerlendirme sırasında hiçbir iyileşme sağlanmamıştır. Son değerlendirmede rezidüel cilt reaksiyonları olan hastaların %41'inin %27'sinde Grade ≥ 2 olaylar yer almaktadır.

Pnömoni/ILD

Monoterapi olarak enfortumab vedotin klinik çalışmalarında, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi edilen 793 hastanın 26'sında pnömoni/ILD (%3,3) meydana gelmiştir. Hastaların %1'inden azında şiddetli (Grade 3 veya 4) pnömoni/ILD (Grade 3: %0,5, Grade 4: %0,3) meydana gelmiştir. Pnömoni/ILD,

hastaların %0,5'inde enfortumab vedotin tedavisinin kesilmesine neden olmuştur. Pnömoni/ILD'den kaynaklı herhangi bir ölüm meydana gelmemiştir. Herhangi bir grade'de pnömoni/ILD başlangıcına kadar geçen medyan süre 2,7 ay (aralık: 0,6 ila 6,0 ay) ve pnömoni/ILD için medyan süre 1,6 ay olmuştur (aralık: 0,1 ila 43,0 ay). Pnömoni/ILD geçiren 26 hastanın 8'inde (%30,8) semptomlar iyileşmiştir.

Enfortumab vedotin pembroizumab ile kombinasyonunun klinik çalışmalarında, 564 hastanın 58'inde (%10,3) pnömoni/ILD meydana gelmiştir. 20 hastada şiddetli (Grade 3 veya 4) pnömoni/ILD meydana gelmiştir (Grade 3: %3,0, Grade 4: %0,5). Pnömoni/ILD, hastaların %2,1'inde enfortumab vedotin kesilmesine neden olmuştur. İki hastada ölümcül bir pnömoni/ILD olayı yaşanmıştır. Herhangi bir grade pnömoni/ILD'nin başlangıcına kadar geçen medyan süre 4 aydır (aralık: 0,3 ila 26,2 ay).

Hiperglisemi

Monoterapi olarak enfortumab vedotin klinik çalışmalarında, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi edilen 793 hastanın %17'sinde (133) hiperglisemi (kan şekeri >13,9 mmol/L) meydana gelmiştir.

Hastaların %2,5'inde ciddi hiperglisemi vakaları meydana gelmiştir, hastaların %7'sinde şiddetli (Grade 3 veya 4) hiperglisemi gelişmiştir ve hastaların %0,3'ü ise her birinde hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz olayı olmak üzere ölümle 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 0,5 aydır (aralık: 0 – 20,3).

Hiperglisemi yaşayan ve iyileşmeye ilişkin verileri olan hastaların (N=106) %66'sında tam iyileşme, %19'unda kısmi iyileşme sağlanmış ve %15'inde son değerlendirme sırasında hiçbir iyileşme sağlanmamıştır. Son değerlendirmede rezidüel hiperglisemisi olan %34 hastanın %64'ünde Derece ≥ 2 olaylar görülmüştür.

Periferik nöropati

Monoterapi olarak enfortumab vedotin klinik çalışmalarında, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi edilen 793 hastanın %53'ünde (422) periferik nöropati meydana gelmiştir. Hastaların %5'inde duysal ve motor olaylar dahil olmak üzere şiddetli (Grade 3 veya 4) periferik nöropati gözlenmiştir. Grade ≥ 2 nöropatinin başlamasına kadar geçen medyan süre 5 aydır (aralık: 0,1 – 20,2).

Nöropati yaşayan ve iyileşmeye ilişkin verileri olan hastaların (N=340) %14'ünde tam iyileşme, %46'sında kısmi iyileşme sağlanmış ve %41'inde son değerlendirme sırasında hiçbir iyileşme sağlanmamıştır. Son değerlendirmede rezidüel hiperglisemisi olan hastaların %86'sının %51'inde Grade ≥ 2 olaylar yer almaktadır.

Oküler bozukluklar

Monoterapi olarak enfortumab vedotin klinik çalışmalarında, enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ile tedavi sırasında hastaların %30'unda göz kuruluğu görülmüştür. Hastaların %1,5'i 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 – 30,6 ay).

Özel popülasyonlar

Yaşlılar

Pembroizumab ile kombinasyon halinde enfortumab vedotin 65 yaş altı 173 hastada ve 65 yaş ve üzeri 391 hastada çalışılmıştır. Genel olarak, kemoterapi karşılaştırmacı ile gözlemlere benzer olarak advers olay sıklıkları 65 ve üzeri yaşlarındaki hastalarda 65 altı yaşlarındaki hastalara göre, özellikle ciddi

advers olaylar (%56,3 ve %35,3, sırasıyla) ve Grade ≥ 3 olaylar (%80,3 ve %64,2, sırasıyla) için daha yüksektir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: 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 antikorlar
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-sitrulin 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, apoptozisi ve immünojenik hücre ölümünü indükler. Enfortumab vedotinin hedeflediği hücrelerden serbest kalan MMAE, civarındaki Nektin-4'ü az eksprese eden hücrelere yayılarak sitotoksik hücre ölümüyle sonuçlanabilir. Enfortumab vedotinin PD-1 inhibitörleriyle kombinasyonu, MMAE kaynaklı hücre sitotoksitesisi ve immünojenik hücre ölümünün indüklenmesinin tamamlayıcı mekanizmalarıyla ve ayrıca PD-1 inhibisyonu ile bağışıklık fonksiyonunun yukarı düzenlenmesiyle tutarlı olarak, gelişmiş anti-tümör aktivitesiyle sonuçlanır.

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 güvenlik

Pembrolizumab ile kombinasyon halinde Enfortumab vedotin

Daha önce tedavi edilmemiş lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanser

EV-302 (KEYNOTE-A39)

PADCEV'in pembrolizumab ile kombinasyonunun etkililiği, lokal ileri veya metastatik hastalık için daha önce sistemik tedavi almamış, anrezektabl veya metastatik ürotelyal kanserli 886 hastayı kaydeden açık etiketli, randomize, faz 3, çok merkezli bir çalışma olan EV 302 (KEYNOTE-A39) çalışmasında değerlendirilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi alan veya sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi alan hastalar, tedavinin tamamlanmasından itibaren nüks >12 ay sonraysa çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, aşağıdaki kriterlerden en az birine sahipse sisplatin almaya uygun olmayan olarak değerlendirilmiştir: glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30-59 mL/dk arasında, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ≥ 2 , Grade ≥ 2 işitme kaybı veya New York Heart Association (NYHA) Sınıf III kalp yetmezliği.

Hastalar, pembrolizumab ile kombinasyon halinde enfortumab vedotin (kol A) veya gemsitabine ve platin bazlı kemoterapi (sisplatin veya karboplatin) (kol B) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Kol A'daki hastalara, 21 günlük bir döngünün 1. ve 8. günlerinde 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak 1,25 mg/kg enfortumab vedotin ve ardından enfortumab vedotinden yaklaşık 30 dakika sonra 21 günlük bir döngünün 1. gününde 200 mg pembrolizumab verilmiştir. Kol B'deki hastalara, 21 günlük bir döngünün 1. ve 8. günlerinde uygulanan gemsitabin 1000 mg/m² ile 21 günlük bir döngünün 1. gününde uygulanan sisplatin 70 mg/m² veya karboplatin (yerel kılavuzlara göre AUC = 4,5 veya 5 mg/mL/dk) verilmiştir. Hastalığın ilerlemesi, kabul edilemez toksisite veya maksimum tedavi döngüsü sayısının (kemoterapi, 6 döngü; pembrolizumab, 35 döngü; enfortumab vedotin, maksimum sayı belirlenmemiştir) tamamlanmasına kadar tedaviye devam edilmiştir.

Gemsitabine ve platin bazlı kemoterapi koluna randomize edilen hastalara idame immünoterapisi (örn. avelumab) almalarına izin verilmiştir. Randomizasyon, sisplatin uygunluğuna (uygun veya uygun değil), PD-L1 ekspresyonuna (CPS ≥ 10 veya CPS<10) ve karaciğer metastazlarının varlığına (mevcut veya yok) göre tabakalandırılmıştır. PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kitine dayanmaktadır.

Hastalar aktif MSS metastazları, devam eden duyuşal veya motor nöropati Grade ≥ 2 , hemoglobin A1C (HbA1c) ≥ 8 veya ilişkili diyabet semptomlarıyla birlikte HbA1c ≥ 7 olarak tanımlanan kontrolsüz diyabet, otoimmün hastalık veya immünosupresyon gerektiren tıbbi durum, pnömoni veya diğer interstisyel akciğer hastalığı formları varsa çalışmadan çıkarılmıştır.

Medyan yaş 69 yıldır (aralık: 22 ila 91); %77'si erkektir; ve çoğu Beyaz (%67) veya Asyalıdır (%22). Hastaların başlangıç ECOG performans durumu 0 (%49), 1 (%47) veya 2 (%3) idi. Hastaların %47'sinin belgelenmiş başlangıç HbA1c değeri $< 5,7$ idi. Başlangıçta hastaların %95'inde metastatik ürotelyal kanser ve %5'inde çıkarılamayan ürotelyal kanser bulunmaktadır. Hastaların %72'sinde başlangıçta visseral metastaz bulunmakta ve bunların %22'sinde karaciğer metastazları bulunmaktadır. Hastaların %85'inde ürotelyal karsinom (ÜK) histolojisi, %6'sında ÜK karışık skuamöz farklılaşma ve %2'sinde ÜK karışık diğer histolojik varyantlar bulunmaktadır. Hastaların %46'sı randomizasyon sırasında sisplatin-uygun değil ve %54'ü sisplatin-uygundur. PD-L1 ekspresyonu açısından değerlendirilebilir dokuya sahip olan test edilen 877 hastanın %58'inin CPS ≥ 10 ile PD-L1 ekspresyonu gösteren tümörleri ve %42'sinin CPS < 10 ile PD-L1 ekspresyonu gösteren tümörleri bulunmaktaydı. Medyan takip süresi 17,3 aydır (aralık: 0,3 ila 37,2).

Birincil etkililik sonuç ölçütleri, RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilen Genel Sağkalım (OS) ve Progresyonsuz Sağkalım (PFS)'dir. İkincil etkililik sonuç ölçütleri, RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilen Objektif Yanıt Oranı'nı (ORR) içermektedir.

Çalışma, gempitabine ve platin bazlı kemoterapiye kıyasla pembrolizumab ile kombinasyon halinde enfortumab vedotin'e randomize edilen hastalarda OS, PFS ve ORR'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Tablo 4, Şekil 1 ve 2 EV-302 için etkililik sonuçlarını özetlemektedir.

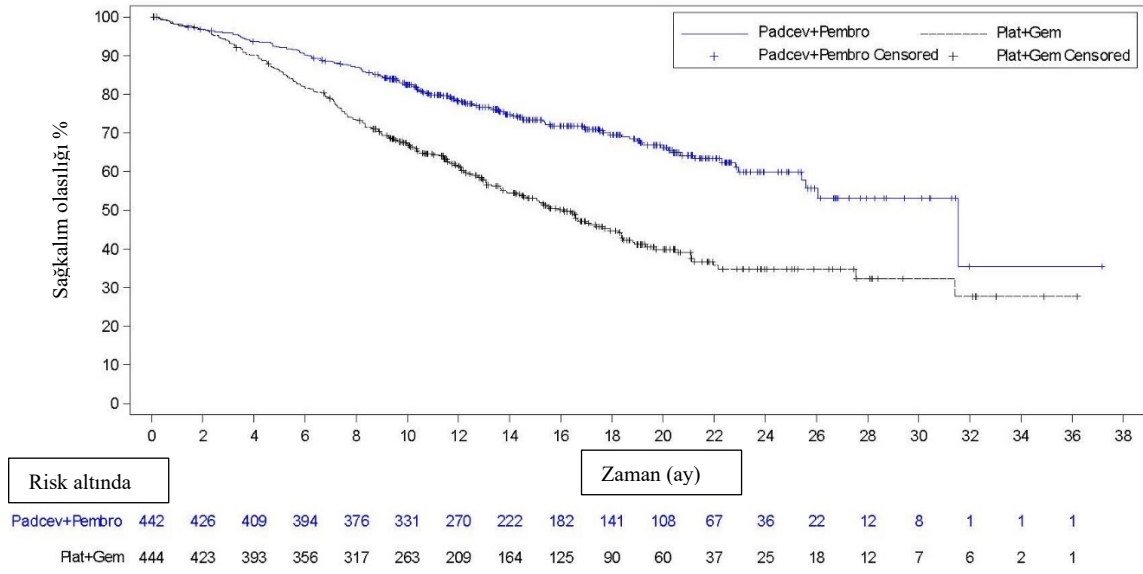
Tablo 4. EV-302'de Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	PADCEV + pembrolizumab n=442	Gemsitabin + platin n=444
Genel Sağkalım		
Olay görülen hasta sayısı (%)	133 (30,1)	226 (50,9)
Medyan ay (%95 GA) ^a	31,5 (25,4, -)	16,1 (13,9, 18,3)
Tehlike oranı ^b (%95 GA)	0,468 (0,376, 0,582)	
2 yönlü p-değeri ^c	<0,00001	
Progresyonsuz Sağkalım ^d		
Olay görülen hasta sayısı (%)	223 (50,5)	307 (69,1)
Medyan ay (%95 GA) ^a	12,5 (10,4, 16,6)	6,3 (6,2, 6,5)
Tehlike oranı ^b (%95 GA)	0,450 (0,377, 0,538)	
2 yönlü p-değeri ^c	<0,00001	
Objektif Yanıt Oranı (CR + PR) ^{d,f}		
Onaylanan ORR (%) (95% GA) ^e	67,7 (63,1, 72,1)	44,4 (39,7, 49,2)
2 yönlü p-değeri ^g	<0,00001	
Yanıt Süresi ^{d,f}		
Medyan ay (95% GA) ^a	NR (20,2, -)	7,0 (6,2, 10,2)

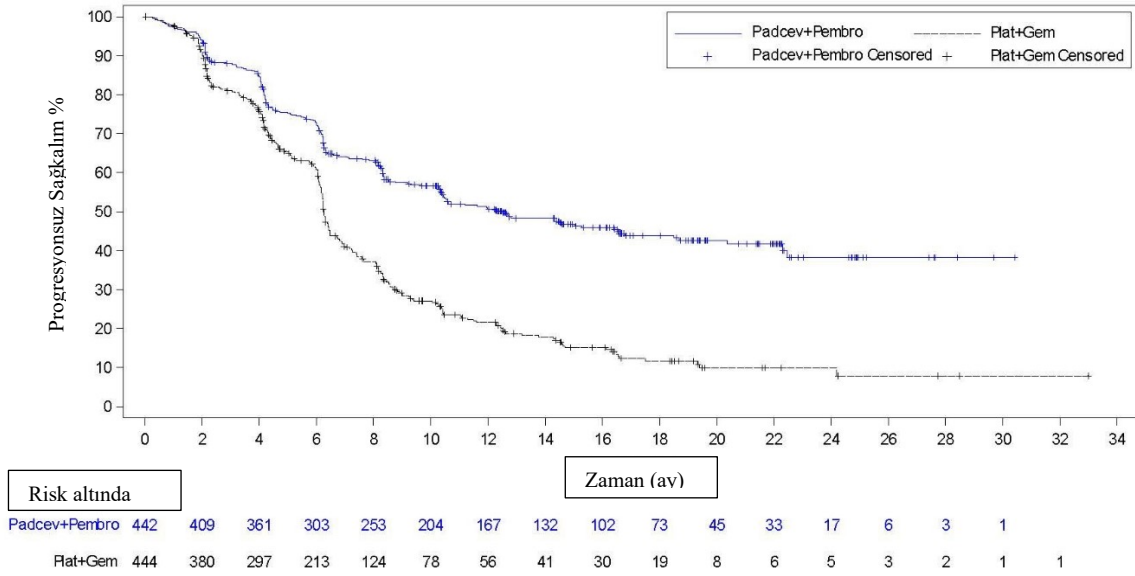
NR = Ulaşılmadı,

- Tamamlayıcı log-log dönüşüm yöntemine (Collett, 1994) dayanmaktadır.
- Katmanlı Cox orantılı tehlikeler modeline dayalı olarak, <1 tehlike oranı enfortumab vedotin ile pembrolizumab kolunun kombinasyonunu destekler.
- Katmanlı log-rank testine dayanmaktadır.
- RECIST v1,1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir.
- Clopper-Pearson yöntemine dayanmaktadır (Clopper 1934).
- Sadece başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan hastaları içermektedir (enfortumab vedotin ile pembrolizumab kombinasyonu için n=437, gempitabin artı platin için n=441), Yanıt süresi yanıt verenler için tahmin edilmiştir.
- PD-L1 ekspresyonu, sispilin uygunluğu ve karaciğer metastazlarına göre katmanlaştırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testine dayanmaktadır.

Şekil 1. Kaplan Meier genel sağ kalım grafiği, EV-302



Şekil 2. Kaplan Meier progresyonsuz sağ kalım grafiği, EV-302



Monoterapi olarak Enfortumab vedotin

Daha önce tedavi edilmiş lokal ileri veya Metastatik Ürotelyal Kanser

EV-301

Monoterapi olarak 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 Sağkalım (OS) ve sekonder sonlanım noktaları ise Progresyonsuz Sağkalım (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 [dosetaksel 75 mg/m² (%38), paklitaksel 175 mg/m² (%36) veya viflunin 320 mg/m² (%25)] almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Aktif MSS metastazları, devam eden Grade ≥ 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 ≥ 8 veya HbA1c ≥ 7 olarak tanımlanan kontrol edilemeyen diyabeti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Medyan yaş 68 (aralık: 30-88 yaş) ve %77'si erkektir ve hastaların çoğunluğu Beyaz (%52) ve Asya ırkındandır (%33). Tüm hastaların başlangıç 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 ≥ 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 5'te, 11,1 aylık medyan takip süresinden sonra EV-301 çalışması için etkililik sonuçları özetlenmektedir (%95 GA: 10,6 – 11,6).

Tablo 5: EV-301'deki etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	PADCEV n=301	Kemoterapi n=307
Genel sağkalım		
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*	
Progresyonsuz sağkalım[†]		
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	<0,00001 [‡]	
Objektif yanıt oranı (CR + PR)[‡]		
ORR (%) (%95 GA)	40,6 (35,0, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
1-yönlü p-değeri	<0,0001 [§]	
Tam yanıt oranı (%)	4,9	2,7
Kısmi yanıt oranı (%)	35,8	15,2
Yanıt verenler için yanıt süresi		
Medyan ay (%95 GA)	7,4 (5,6, 9,5)	8,1 (5,7, 9,6)

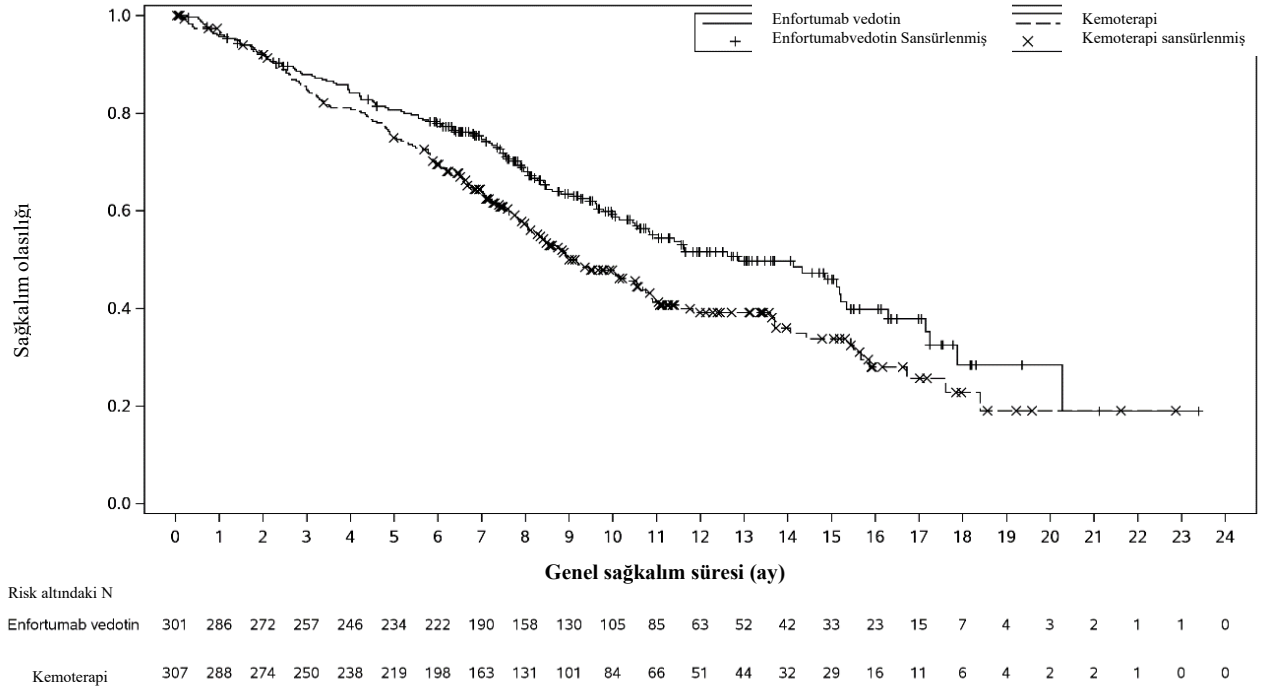
*önceden belirlenmiş etkililik sınırı= 0,00679, 1-yönlü (301 çalışmasında gözlenen ölümlere göre ayarlanmıştır)

[†]araştırmacı tarafından RECIST v1.1 kullanılarak değerlendirilmiştir.

[‡]önceden belirlenmiş etkililik sınırı= 0,02189, 1-yönlü (432 çalışmasında gözlenen PFS1 olaylarına göre ayarlanmıştır)

[§]önceden belirlenmiş etkililik sınırı= 0,025, 1-yönlü (%100 bilgi fraksiyonu ile ayarlanmıştır)

Şekil 3: Genel Sağkalım için Kaplan Meier Grafiği, EV-301



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. Konjuge olmayan MMAE'nin plazma proteinine bağlanması, *in vitro* olarak %68 – %82 arasında değişmiştir. Konjuge olmayan MMAE'nin yer değiştirmesi veya proteine yüksek oranda bağlı tıbbi ürünlerle yer değiştirmesi olası değildir. *İn vitro* çalışmalar, konjuge olmayan MMAE'nin bir P-glikoprotein substratı olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Enfortumab vedotinden serbest kalan konjuge olmayan MMAE'nin küçük bir kısmı metabolize olur. *In vitro* veriler, konjuge olmayan 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.

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

Atılım:

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

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Popülasyon farmakokinetik analizi, yaşın [aralık: 24 – 90 yaş; %60 (450/748) >65 yaş, %19 (143/748)>75yaş] 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), orta (CrCL 30-60 mL/dk) ve şiddetli (CrCL 15–<30 mL/dk) 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, daha önce tedavi edilmiş ve daha önce tedavi edilmemiş lokal ileri veya metastatik ürotelyal kanserli, sırasıyla hafif karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin 1-1,5 x ULN ve herhangi bir derecede AST veya toplam bilirubin ≤ULN ve AST >ULN) olan hastalarda ADC maruziyetinde herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiş ve konjuge olmayan MMAE ortalama konsantrasyonlarda %37'lik ve %16'lık bir artış gözlenmiştir. Enfortumab vedotin, yalnızca orta derecede karaciğer yetmezliği olan (n= 5) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (n=1) olan sınırlı sayıda hasta üzerinde çalışılmıştır. 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 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 arttıracak 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 konjuge olmayan 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, konjuge olmayan MMAE'nin CYP3A4/5'i inhibe ettiğini, fakat diğer CYP450 izoformlarını inhibe etmediğini göstermektedir. Konjuge olmayan MMAE, insan hepatositlerindeki majör CYP450 enzimlerini indüklememiştir.

In vitro çalışmalar

In vitro çalışmalar, konjuge olmayan MMAE'nin bir substrat olduğunu ve atım transporterleri olan P-glikoproteininin (P-gp) inhibitörü olmadığını göstermektedir. *In vitro* çalışmalarda, konjuge olmayan 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. Konjuge olmayan 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.

Enfortumab vedotin'in pembrolizumab ile kombinasyonuna ilişkin özel bir klinik öncesi güvenlik çalışması yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Histidin
Histidin hidroklorür monohidrat
Trehaloz dihidrat
Polisorbat 20

6.2. Geçimsizlikler

Uyumluluk çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle 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 bromobütil 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. Doğrudan güneş ışığına maruz bırakmayınız.
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 ya 50 mg/mL (%5) dekstroza, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür ya da 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. Doğrudan güneş ışığına maruz bırakmayınız.
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