

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Padcev 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Padcev 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Padcev 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 20 mg enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 30 mg enfortumab vedotin.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 10 mg enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin består af et fuldt humant IgG1-kappa-antistof, der er konjugeret til det mikrotubulus-disruptive stof monomethyl auristatin E (MMAE) via en maleimidocaproyl-valin-citrullin-linker, der spaltes af protease.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite lyofiliseret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Muskelinvasiv blærekræft (MIBC)

Padcev, i kombination med pembrolizumab, som neoadjuverende behandling og derefter fortsat efter radikal cystektomi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne patienter med operabel muskelinvasiv blærekræft (MIBC), som ikke er egnede til cisplatinholdig kemoterapi.

Inoperabel eller metastatisk urotelial cancer

Padcev i kombination med pembrolizumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelial cancer, der er egnede til platinbaseret kemoterapi.

Lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial cancer

Padcev som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial cancer, der tidligere har modtaget en platinbaseret kemoterapi og en hæmmer mod programmeret celledød receptor-1 eller programmeret celledød ligand 1 (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Padcev skal initieres og overvåges af en læge, som har erfaring med brug af cancerbehandlinger. Sørg for god veneadgang før behandling påbegyndes (se pkt. 4.4).

Dosering

Tabel 1. Anbefalet dosis for enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab*

Indikation	Anbefalet dosis af enfortumab vedotin	Varighed af terapi
Neoadjuverende og adjuverende muskelinvasiv blærekræft (MIBC)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (op til maksimalt 125 mg for patienter ≥ 100 kg) på dag 1 og 8 i en 21-dages cyklus.	<u>Patienter, der ikke er egnede til cisplatin</u> Neoadjuverende: 3 cyklusser eller indtil sygdomsprogression, der udelukker radikal cystektomi med kurativ intention, eller uacceptabel toksicitet. Adjuverende: 6 cyklusser eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet.
Inoperabel eller metastatisk urotelial-cancer	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (op til maksimalt 125 mg for patienter ≥ 100 kg) på dag 1 og 8 i en 21-dages cyklus.	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

*Patienterne skal gives pembrolizumab efter enfortumab vedotin, når disse gives samme dag. Se produktresuméet for pembrolizumab for at få yderligere oplysninger om dosering af pembrolizumab.

Tabel 2. Anbefalet dosis for enfortumab vedotin som monoterapi

Indikation	Anbefalet dosis af enfortumab vedotin	Varighed af terapi
Lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial-cancer	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (op til maksimalt 125 mg for patienter ≥ 100 kg) på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages cyklus.	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tabel 3. Anbefalede dosisreduktioner af enfortumab vedotin ved bivirkninger

Dosisreduktionsplan	Dosisniveau
Startdosis	1,25 mg/kg op til 125 mg
Første dosisreduktion	1,0 mg/kg op til 100 mg
Anden dosisreduktion	0,75 mg/kg op til 75 mg
Tredje dosisreduktion	0,5 mg/kg op til 50 mg

Tabel 4. Afbrydelse, reduktion og seponering af dosis af enfortumab vedotin

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring*
Hudreaktioner	Formodning om Stevens-Johnsons-syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller bulløse læsioner	Afbryd straks og henvis til specialistbehandling.
	Bekræftet SJS eller TEN, grad 4 eller recidiverende grad 3	Seponer permanent.
	Grad 2 forværring Grad 2 med feber Grad 3	• Afbryd indtil grad ≤ 1. • Henvisning til specialistbehandling skal overvejes. • Genoptag på samme dosisniveau, eller overvej dosisreduktion med ét dosisniveau (se tabel 3).
Hyperglykæmi	Blodsukker $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl)	• Afbryd indtil det forhøjede blodsukker er faldet til $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). • Genoptag behandling på samme dosisniveau.
Pneumonitis/ interstitiel lungesygdom (ILD)	Grad 2	• Afbryd indtil grad ≤ 1, og genoptag derefter på samme dosisniveau, eller overvej dosisreduktion med ét dosisniveau (se tabel 3).
	Grad ≥ 3	Seponer permanent.
Perifer neuropati	Grad 2	• Afbryd indtil grad ≤ 1. • Ved første forekomst: Genoptag behandling på samme dosisniveau. • Ved recidiv: Afbryd indtil grad ≤ 1, og genoptag derefter behandlingen, reduceret med ét dosisniveau (se tabel 3).
	Grad ≥ 3	Seponer permanent.

*Toksicitet blev gradinddelt i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (Det Nationale Cancerinstituts Fælles Terminologikriterier for Bivirkninger) (NCI-CTCAE v5.0), hvor grad 1 er let, grad 2 er moderat, grad 3 er svær og grad 4 er livstruende.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let (kreatinin-clearance (CrCL) >60 - 90 ml/min), moderat (CrCL 30 - 60 ml/min) eller svær (CrCL 15 - <30 ml/min) nyreinsufficiens.

Enfortumab vedotin er ikke evalueret hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCL <15 ml/min) (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let leverinsufficiens [total bilirubin på 1 til $1,5 \times$ øvre normalgrænse (ULN) og alt ASAT eller total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT > ULN]. Enfortumab vedotin er kun evalueret hos et begrænset antal patienter med moderat og svær leverinsufficiens. Leverinsufficiens forventes at øge den systemiske eksponering for MMAE (det cytotoxiske lægemiddel), og derfor skal patienter overvåges nøje for potentielle bivirkninger. På grund af de sparsomme data hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens, kan der ikke gives nogen specifik dosisanbefaling (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende enfortumab vedotin hos den pædiatriske population til indikationen lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial cancer og MIBC.

Administration

Padcev er til intravenøs anvendelse. Den anbefalede dosis skal administreres via intravenøs infusion over 30 minutter. Enfortumab vedotin må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjektion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Hudreaktioner

Hudreaktioner er associeret med enfortumab vedotin som følge af enfortumab vedotins binding til Nectin-4 som er udtrykt i huden. Feber eller influenzalignende symptomer kan være det første tegn på en alvorlig hudreaktion, og patienter skal overvåges, hvis dette opstår.

Der er rapporteret lette til moderate hudreaktioner, hovedsagelig makulopapuløst udslæt, med enfortumab vedotin. Hudreaktioner forekom oftere, når enfortumab vedotin blev givet i kombination med pembrolizumab, sammenlignet med enfortumab vedotin som monoterapi (se pkt. 4.8). Der er også forekommet svære kutane bivirkninger, herunder SJS og TEN, med dødelig udgang hos patienter, der blev behandlet med enfortumab vedotin, hovedsagelig i den første behandlingscyklus.

Patienter skal monitoreres for hudreaktioner fra den første cyklus og gennem hele behandlingsforløbet. Relevant behandling såsom topikale kortikosteroider og antihistaminer kan overvejes ved lette til moderate hudreaktioner. Ved formodning om SJS eller TEN, eller i tilfælde af bulløse læsioner, skal behandlingen straks afbrydes, og henvises til specialistbehandling; histologisk bekræftelse, herunder

overvejelse af flere biopsier, er afgørende for tidlig genkendelse, da diagnose og intervention kan forbedre prognosen. Padcev skal seponeres permanent ved bekræftet SJS eller TEN, grad 4 eller recidiverende grad 3 hudreaktioner. For grad 2 forværring, grad 2 med feber eller grad 3 hudreaktioner skal behandlingen afbrydes indtil grad ≤ 1 og henvisning til specialistbehandling skal overvejes. Behandlingen skal genoptages ved samme dosisniveau, eller der skal overvejes dosisreduktion med et dosisniveau (se pkt. 4.2).

Pneumonitis/ILD

Svær, livstruende eller dødelig pneumonitis/ILD er forekommet hos patienter, der blev behandlet med enfortumab vedotin. Pneumonitis/ILD, herunder svære hændelser, forekom oftere, når enfortumab vedotin blev givet i kombination med pembrolizumab, sammenlignet med enfortumab vedotin som monoterapi (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer, som tyder på pneumonitis/ILD, såsom hypoksi, hoste, dyspnø eller interstitielle infiltrater i røntgenundersøgelser. Kortikosteroider skal administreres til grad ≥ 2 bivirkninger (f.eks. initialdosis på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af en nedtrapning).

Padcev skal afbrydes for grad 2 pneumonitis/ILD, og dosisreduktion bør overvejes. Padcev skal seponeres permanent for grad ≥ 3 pneumonitis/ILD (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Hyperglykæmi og diabetisk ketoacidose (DKA), herunder hændelser med dødsfald, forekom hos patienter med og uden eksisterende diabetes mellitus, der blev behandlet med enfortumab vedotin (se pkt. 4.8). Hyperglykæmi forekom oftere hos patienter med eksisterende hyperglykæmi eller højt BMI (body mass index) (≥ 30 kg/m²). Patienter med HbA1c ≥ 8 % ved *baseline* blev udelukket fra kliniske studier. Blodsukkerniveauet skal monitoreres inden dosering og periodisk gennem behandlingsforløbet, som det er klinisk indiceret hos patienter med, eller med risiko for at få, diabetes mellitus eller hyperglykæmi. Hvis blodsukkeret er forhøjet $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl), skal Padcev afbrydes, indtil blodsukkeret er $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl), og om nødvendigt behandles (se pkt. 4.2).

Alvorlige infektioner og opportunistiske infektioner

Der er rapporteret alvorlige infektioner, såsom sepsis eller pneumoni (herunder med dødelig udgang) og opportunistiske infektioner såsom svampeinfektioner, hos patienter, der blev behandlet med Padcev. Patienterne skal monitoreres tæt for fremkomst af mulige alvorlige og opportunistiske infektioner under behandlingen.

Perifer neuropati

Der er forekommet perifer neuropati, hovedsagelig perifer sensorisk neuropati, med enfortumab vedotin, herunder grad ≥ 3 -reaktioner (se pkt. 4.8). Patienter med allerede eksisterende perifer neuropati grad ≥ 2 blev udelukket fra kliniske studier. Patienter skal monitoreres for symptomer på ny eller forværret perifer neuropati, da disse patienter kan kræve udsættelse, dosisreduktion eller seponering af enfortumab vedotin (se tabel 3). Padcev skal seponeres permanent ved perifer neuropati i grad ≥ 3 (se pkt. 4.2).

Øjenlidelser

Der er forekommet øjenlidelser, hovedsagelig tørre øjne, hos patienter, der blev behandlet med enfortumab vedotin (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for øjenlidelser. Overvej øjendråber til

forebyggelse af tørre øjne og henvisning til vurdering hos øjenlæge, hvis øjetsymptomerne ikke forsvinder, eller hvis de bliver værre.

Ekstravasation ved infusionsstedet

Der er observeret hud- og blødvævsskader efter administration af enfortumab vedotin, hvor der forekom ekstravasation (se pkt. 4.8). Sørg for god veneadgang før behandling med Padcev påbegyndes, og monitorér for mulig ekstravasation ved infusionsstedet under administration. Hvis der forekommer ekstravasation, skal infusionen stoppes, og der skal monitoreres for bivirkninger.

Embryoføtal toksicitet og kontraception

Gravide kvinder skal oplyses om den potentielle risiko for fostret (se pkt. 4.6 og 5.3). Kvinder i den fertile alder skal rådes til at få en graviditetstest inden for 7 dage før påbegyndelse af behandling med enfortumab vedotin og til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 6 måneder efter behandlingens ophør. Mænd, der behandles med enfortumab vedotin, rådes til ikke at få børn under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis Padcev.

Informationspakke til patienter

Den ordinerende læge skal tale med patienten om risikoen ved behandling med Padcev, herunder kombinationsbehandling med pembrolizumab. Indlægssedlen og patientkortet skal udleveres til patienten i forbindelse med hver ordination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med enfortumab vedotin. Samtidig administration af enfortumab vedotin og CYP3A4(substrater)-metaboliserede lægemidler udgør ingen klinisk relevant risiko for at forårsage farmakokinetiske reaktioner (se pkt. 5.2).

Andre lægemidlers indvirkning på enfortumab vedotin

CYP3A4-hæmmere, -substrater eller -induktorer

På baggrund af fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) modellering forventes samtidig brug af enfortumab vedotin og ketoconazol (en kombineret P-gp og stærk CYP3A-hæmmer) at øge ukonjureret MMAE $C_{\max}$ og AUC eksponering i mindre omfang uden ændring i ADC-eksponering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere. Patienter, der får samtidig behandling med stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol) skal monitoreres grundigere for tegn på toksicitet.

Ukonjureret MMAE forventes ikke at ændre AUC for lægemidler, som er CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam) ved samtidig brug.

Stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, perikon [*Hypericum perforatum*]) kan reducere eksponering af ukonjureret MMAE med moderat effekt (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Graviditetstest anbefales til kvinder i den fertile alder inden for 7 dage før initiering af behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i

mindst 6 måneder efter behandlingens ophør. Mænd, der behandles med enfortumab vedotin, rådes til ikke at få børn under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis Padcev.

Graviditet

Resultater fra dyrestudier viser, at Padcev kan forårsage fosterskader, når det administreres til gravide kvinder. Embryoføtale udviklingsstudier med hunrotter har vist, at intravenøs administration af enfortumab vedotin medfører en reduktion i antallet af levedygtige fostre, mindre kuldstørrelser og øget tidlig resorption (se pkt. 5.3). Padcev bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om enfortumab vedotin udskilles i human mælk. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Padcev og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Hos rotter resulterede gentagen dosisadministration af enfortumab vedotin i testikulær toksicitet, og det kan ændre hanners fertilitet. MMAE er påvist at have aneugene egenskaber (se pkt. 5.3). Derfor anbefales det, at mænd, der behandles med dette lægemiddel, får nedfrosset sædprøver inden behandlingen. Der findes ingen data om Padcevs indvirkning på human fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Padcev påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab

Når enfortumab vedotin administreres i kombination med pembrolizumab, skal produktresuméet for pembrolizumab konsulteres inden behandlingen indledes.

Muskelinvasiv blærekræft

Sikkerheden af enfortumab vedotin blev evalueret i kombination med pembrolizumab hos 167 patienter, der fik mindst én dosis enfortumab vedotin 1,25 mg/kg i kombination med pembrolizumab i ét fase 3-studie (EV-303) (se tabel 5). Patienterne blev eksponeret for enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab i en median varighed på 6,3 måneder (interval: 0,03 til 19,7 måneder). Den mediane varighed af eksponering for enfortumab vedotin alene var 5,5 måneder (interval: 0,03 til 14,1 måned).

De mest almindelige bivirkninger med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab var pruritus (47,3 %), alopeci (34,7 %), diarré (34,1 %), træthed (32,3 %), anæmi (30,5 %), nedsat appetit (28,1 %), dysgeusi (28,1 %), kvalme (25,7 %), udslæt (25,1 %), forhøjet aspartat-aminotransferase (24 %), vægttab (19,8 %), forhøjet alanin-aminotransferase (19,2 %), makulopapuløst udslæt (16,2 %), tør hud (15 %), hypothyroidisme (14,4 %), perifer sensorisk neuropati (13,8 %), hyperglykæmi (12,6 %) og perifer neuropati (10,2 %).

Den mest almindelige alvorlige bivirkning (≥ 2 %) var diarré (2,4 %). Hos 41 % af patienterne seponeredes enfortumab vedotin permanent på grund af bivirkninger; den mest almindelige bivirkning (≥ 2 %), der førte til seponering, var perifer sensorisk neuropati (2,4 %).

Bivirkninger, der medførte dosisafbrydelse, forekom hos 44 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der medførte dosisafbrydelse, var diarré (4,2 %), udslæt (4,2 %), neutropeni (3,6 %), træthed (3 %), hyperglykæmi (3 %) og pruritus (2,4 %).

Bivirkninger, der medførte dosisreduktion af enfortumab vedotin, forekom hos 17 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der medførte dosisreduktion, var udslæt (2,4 %) og vægttab (2,4 %).

Inoperabel eller metastatisk urotelial cancer

Sikkerheden af enfortumab vedotin blev evalueret i kombination med pembrolizumab hos 564 patienter, der fik mindst én dosis enfortumab vedotin på 1,25 mg/kg i kombination med pembrolizumab i et fase 2-studie (EV-103) og et fase 3-studie (EV-302) (se tabel 5). Patienterne blev eksponeret for enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab i en median varighed på 9,4 måneder (interval: 0,3 til 34,4 måneder).

De mest almindelige bivirkninger ved enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab var perifer sensorisk neuropati (53,4 %), pruritus (41,1 %), træthed (40,4 %), diarré (39,2 %), alopeci (38,5 %), makulopapuløst udslæt (36 %), vægttab (36 %), nedsat appetit (33,9 %), kvalme (28,4 %), anæmi (25,7 %), dysgeusi (24,3 %), tør hud (18,1 %), forhøjet alanin-aminotransferase (16,8 %), hyperglykæmi (16,7 %), forhøjet aspartat-aminotransferase (15,4 %), tørre øjne (14,4 %), opkastning (13,3 %), makulaudslæt (11,3 %), hypothyroidisme (10,5 %) og neutropeni (10,1 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 2 %) var diarré (3 %) og pneumonitis (2,3 %). Hos 36 % af patienterne blev enfortumab vedotin permanent seponeret pga. bivirkninger; de mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der medførte seponering, var perifer sensorisk neuropati (12,2 %) og makulopapuløst udslæt (2 %).

Bivirkninger, der medførte dosisafbrydelse af enfortumab vedotin, forekom hos 72 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der førte til dosisafbrydelse, var perifer sensorisk neuropati (17 %), makulopapuløst udslæt (6,9 %), diarré (4,8 %), træthed (3,7 %), pneumonitis (3,7 %), hyperglykæmi (3,4 %), neutropeni (3,2 %), forhøjet alanin-aminotransferase (3 %), pruritus (2,3 %) og anæmi (2 %).

Bivirkninger, der medførte dosisreduktion af enfortumab vedotin, forekom hos 42,4 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der medførte dosisreduktion, var perifer sensorisk neuropati (9,9 %), makulopapuløst udslæt (6,4 %), træthed (3,2 %), diarré (2,3 %) og neutropeni (2,1 %).

Enfortumab vedotin som monoterapi

Sikkerheden af enfortumab vedotin blev evalueret som monoterapi hos 793 patienter, der fik mindst én dosis enfortumab vedotin 1,25 mg/kg i to fase 1-studier (EV-101 og EV-102), tre fase 2-studier

(EV-103, EV-201 og EV-203) og ét fase 3-studie (EV-301) (se tabel 5). Patienterne blev eksponeret for enfortumab vedotin i en median varighed på 4,7 måneder (interval: 0,3 til 55,7 måneder).

De mest almindelige bivirkninger med enfortumab vedotin var alopeci (47,7 %), nedsat appetit (47,2 %), træthed (46,8 %), diarré (39,1 %), perifer sensorisk neuropati (38,5 %), kvalme (37,8 %), pruritus (33,4 %), dysgeusi (30,4 %), anæmi (29,1 %), vægttab (25,2 %), makulopapuløst udslæt (23,6 %), tør hud (21,8 %), opkastning (18,7 %), forhøjet aspartat-aminotransferase (17 %), hyperglykæmi (14,9 %), tørre øjne (12,7 %), forhøjet alanin-aminotransferase (12,7 %) og udslæt (11,6 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger (≥ 2 %) var diarré (2,1 %) og hyperglykæmi (2,1 %). Hos 21 % af patienterne blev enfortumab vedotin permanent seponeret pga. bivirkninger; de mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der medførte dosisseponering var perifer sensorisk neuropati (4,8 %). Bivirkninger, der medførte dosisafbrydelse, forekom hos 62 % af patienterne; de mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der medførte dosisafbrydelse, var perifer sensorisk neuropati (14,8 %), træthed (7,4 %), makulopapuløst udslæt (4 %), forhøjet aspartat-aminotransferase (3,4 %), forhøjet alanin-aminotransferase (3,2 %), anæmi (3,2 %), hyperglykæmi (3,2 %), nedsat neutrofilital (3 %), diarré (2,8 %), udslæt (2,4 %) og perifer motorisk neuropati (2,1 %). 38 % af patienterne havde behov for dosisreduktion pga. en bivirkning; de mest almindelige bivirkninger (≥ 2 %), der medførte dosisreduktion var perifer sensorisk neuropati (10,3 %), træthed (5,3 %), makulopapuløst udslæt (4,2 %) og nedsat appetit (2,1 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

De bivirkninger, der blev observeret under de kliniske studier af enfortumab vedotin som monoterapi eller i kombination med pembrolizumab, eller som er rapporteret fra brug af enfortumab vedotin efter markedsføring, er i dette punkt anført efter hyppighedskategori. Hyppighedskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkninger angives efter faldende sværhedsgrad i hver gruppering af hyppighed.

Tabel 5. Bivirkninger hos patienter behandlet med enfortumab vedotin

Hyppighed	Monoterapi	I kombination med pembrolizumab
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig	Urinvejsinfektion	Urinvejsinfektion
Almindelig	Sepsis, pneumoni	Sepsis, pneumoni
Ikke kendt ¹	Svampeinfektion	Svampeinfektion
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig	Anæmi	Anæmi
Almindelig	Trombocytopeni, leukopeni	Trombocytopeni, leukopeni
Ikke kendt ¹	Neutropeni, febril neutropeni, nedsat neutrofilital	Neutropeni, febril neutropeni, nedsat neutrofilital
Det endokrine system		
Meget almindelig		Hypothyroidisme

Hyppighed	Monoterapi	I kombination med pembrolizumab
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig	Hyperglykæmi, nedsat appetit	Hyperglykæmi, nedsat appetit
Ikke kendt ¹	Diabetisk ketoacidose	Diabetisk ketoacidose
Nervesystemet		
Meget almindelig	Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi	Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi
Almindelig	Perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, paræstesi, hypoæstesi, gangforstyrrelser, muskelsvaghed	Perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, paræstesi, hypoæstesi, gangforstyrrelser, muskelsvaghed, neurotoksicitet
Ikke almindelig	Demyeliniserende polyneuropati, polyneuropati, neurotoksicitet, motorisk dysfunktion, dysæstesi, muskelatrofi, neuralgi, peroneusparese, sansetab, brændende fornemmelse i huden, brændende fornemmelse	Dysæstesi, polyneuropati, myasthenia gravis, neuralgi, peroneusparese, brændende fornemmelse i huden
Øjne		
Meget almindelig	Tørre øjne	Tørre øjne
Luftveje, thorax og mediastinum		
Almindelig	Pneumonitis/ILD ²	Pneumonitis/ILD ²
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig	Diarré, opkastning, kvalme	Diarré, opkastning, kvalme
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Alopeci, pruritus, udslæt, makulopapuløst udslæt, tør hud	Alopeci, pruritus, makulopapuløst udslæt, tør hud
Almindelig	Lægemiddeludslæt, hudeksfoliation, konjunktivitis, bulløs dermatitis, blærer, stomatitis, palmoplantar erytrodermis, eksem, erytem, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, vesikulært udslæt	Udslæt, hudeksfoliation, konjunktivitis, bulløs dermatitis, blærer, stomatitis, palmoplantar erytrodermis, eksem, erytem, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, vesikulært udslæt, dermatitis

Hyppighed	Monoterapi	I kombination med pembrolizumab
Ikke almindelig	Generaliseret eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, eksfoliativt udslæt, pemfigoid, makulovesikulært udslæt, dermatitis, allergisk dermatitis, kontaktdermatitis, intertrigo, hudirritation, staseeksem, blodblærer	Lægemiddeludslæt, generaliseret eksfoliativ dermatitis, erythema multiforme, eksfoliativt udslæt, pemfigoid, allergisk dermatitis, kontaktdermatitis, intertrigo, hudirritation, staseeksem
Ikke kendt ¹	Toksisk epidermal nekrolyse, hyperpigmentering af hud, misfarvet hud, pigmentforstyrrelse, Stevens-Johnsons-syndrom, epidermal nekrose, symmetrisk lægemiddelrelateret intertriginøs og fleksural eksantem	Toksisk epidermal nekrolyse, hyperpigmentering af hud, misfarvet hud, pigmentforstyrrelse, Stevens-Johnsons-syndrom, epidermal nekrose, symmetrisk lægemiddelrelateret intertriginøs og fleksural eksantem
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Ikke almindelig		Myositis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig	Træthed	Træthed
Almindelig	Ekstravasation ved infusionsstedet	Ekstravasation ved infusionsstedet
Undersøgelser		
Meget almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, vægttab	Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, vægttab
Almindelig		Forhøjet lipase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Almindelig	Infusionsrelateret reaktion	Infusionsrelateret reaktion

¹Baseret på globale erfaringer efter markedsføringen.

²Inkluderer: akut respiratorisk distress syndrom, autoimmun lungesygdom, immunmedieret lungesygdom, interstitiel lungesygdom, lungeopacitet, organiserende pneumoni, pneumonitis, pulmonal fibrose, pulmonal toksicitet, pulmonal sarkoidose og sarkoidose.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

I alt blev 159 patienter testet for immunogenicitet over for enfortumab vedotin efter enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab til behandling af MIBC; 3 patienter blev bekræftet positive ved *baseline* for antiterapeutisk antistof (ADA), og hos patienter, der var negative ved *baseline* (n=156), var i alt 2 (1,3 %) positive efter *baseline*.

I alt blev 490 patienter testet for immunogenicitet over for enfortumab vedotin efter enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab til behandling af inoperabel eller metastatisk urotelial cancer; 24 patienter blev bekræftet positive ved *baseline* for ADA, og hos patienter, der var negative ved *baseline* (n=466), var i alt 14 (3 %) positive efter *baseline*.

I alt blev 697 patienter testet for immunogenicitet over for enfortumab vedotin 1,25 mg/kg som monoterapi. 16 patienter blev bekræftet positive ved *baseline* for ADA, og hos patienter, der var negative ved *baseline* (N=681), var i alt 24 (3,5 %) positive efter *baseline*.

Forekomsten af behandlingsrelaterede anti-enfortumab vedotin-antistofdannelse var konsekvent ved vurdering efter administration af enfortumab som monoterapi og i kombination med pembrolizumab.

På grund af det begrænsede antal patienter med antistoffer mod Padcev kan der ikke drages nogen konklusioner om en potentiel effekt af immunogenicitet på virkning, sikkerhed eller farmakokinetik.

Hudreaktioner

I de kliniske studier med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab forekom hudreaktioner hos 89 % (648) af de 731 patienter, og størstedelen af disse hudreaktioner omfattede makulopapuløst udslæt, makuløst udslæt, udslæt og papuløst udslæt. Svære (grad 3 eller 4) hudreaktioner forekom hos 19 % (135) af patienterne (grad 3: 17 %, grad 4: 2 %). En hændelse med dødelig udgang med toksisk epidermal nekrolyse forekom hos én patient. Mediantiden til frembrud af alvorlige hudreaktioner var 1,6 måneder (interval: 0,1 til 17,2 måneder). Af de patienter, der fik hudreaktioner og havde data om forbedring (n = 496), oplevede 76 % fuldstændig forbedring, 16 % oplevede delvis forbedring, og 8 % oplevede ingen forbedring på tidspunktet for deres sidste vurdering. Af de 24 % af patienterne, som havde tilbageværende hudreaktioner ved sidste evaluering, havde 25 % bivirkninger af grad ≥ 2 .

I de kliniske studier med enfortumab vedotin som monoterapi forekom der hudreaktioner hos 57 % (452) af de 793 patienter, der blev behandlet med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Svære (grad 3 eller 4) hudreaktioner forekom hos 14 % (108) af patienterne, og størstedelen af disse reaktioner omfattede makulopapuløst udslæt, stomatitis, erytematøst udslæt, udslæt eller lægemiddeludslæt. Mediantiden til frembrud af svære hudreaktioner var 0,7 måneder (interval: 0,1 til 8,2 måneder). Alvorlige hudreaktioner forekom hos 4,3 % (34) af patienterne. Af de patienter, der fik hudreaktioner og havde data om forbedring (n=366), oplevede 61 % fuldstændig forbedring, 24 % oplevede delvis forbedring, og 15 % oplevede ingen forbedring på tidspunktet for deres sidste vurdering. Af de 39 % af patienterne, som havde tilbageværende hudreaktioner ved sidste evaluering, havde 38 % bivirkninger af grad ≥ 2 .

Pneumonitis/ILD

I kliniske studier af enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab forekom pneumonitis/ILD hos 9,4 % (69) af de 731 patienter. Alvorlig (grad 3 eller 4) pneumonitis/ILD forekom hos 20 patienter (grad 3: 2,3 %, grad 4: 0,4 %). Pneumonitis/ILD førte til seponering af enfortumab vedotin hos 2,1 % af patienterne. Tre patienter fik pneumonitis med dødelig udgang. Mediantiden til frembrud af enhver grad af pneumonitis/ILD var 4,1 måneder (interval: 0,3 til 26,2 måneder).

I kliniske studier af enfortumab vedotin som monoterapi forekom pneumonitis/ILD hos 3,3 % (26) af de 793 patienter, som blev behandlet med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Mindre end 1 % af patienterne fik svær (grad 3 eller 4) pneumonitis/ILD (grad 3: 0,5 %, grad 4: 0,3 %). Pneumonitis/ILD førte til seponering af enfortumab vedotin hos 0,5 % af patienterne. Der var ingen dødsfald som følge af pneumonitis/ILD. Mediantiden til frembrud af enhver grad af pneumonitis/ILD var 2,7 måneder (interval: 0,6 måneder til 6,0 måneder), og medianvarigheden for pneumonitis/ILD var 1,6 måneder

(interval: 0,1 til 43,0 måneder). Af de 26 patienter der oplevede pneumonitis/ILD, forsvandt symptomerne hos de 8 (30,8 %).

Hyperglykæmi

I de kliniske studier af enfortumab vedotin som monoterapi forekom der hyperglykæmi (blodsukker >13,9 mmol/l) hos 17 % (133) af de 793 patienter, der blev behandlet med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Alvorlige hændelser med hyperglykæmi forekom hos 2,5 % af patienterne, 7 % af patienterne udviklede svær (grad 3 eller 4) hyperglykæmi, og 0,3 % af patienterne oplevede hændelser med dødelig udgang, som skyldtes henholdsvis hyperglykæmi og diabetisk ketoacidose. Forekomsten af grad 3-4 hyperglykæmi steg konsekvent hos patienter med højere BMI og hos patienter med højere hæmoglobin A1C (HbA1c) ved *baseline*. Mediantiden til frembrud af hyperglykæmi var 0,5 måneder (interval: 0 til 20,3 måneder). Af de patienter, der fik hyperglykæmi og havde data om forbedring (n=106), oplevede 66 % fuldstændig forbedring, 19 % oplevede delvis forbedring, og 15 % oplevede ingen forbedring på tidspunktet for deres sidste evaluering. Af de 34 % af patienterne, som havde tilbageværende hyperglykæmi ved sidste evaluering, havde 64 % bivirkninger af grad ≥ 2 .

Perifer neuropati

I de kliniske studier af enfortumab vedotin som monoterapi forekom der perifer neuropati hos 53 % (422) af de 793 patienter, der blev behandlet med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. 5 % af patienterne oplevede svær (grad 3 eller 4) perifer neuropati, herunder sensoriske og motoriske hændelser. Mediantiden til frembrud af grad ≥ 2 perifer neuropati var 5 måneder (interval: 0,1 til 20,2 måneder). Af de patienter, der fik neuropati og havde data om forbedring (n=340), oplevede 14 % fuldstændig forbedring, 46 % oplevede delvis forbedring, og 41 % oplevede ingen forbedring på tidspunktet for deres sidste evaluering. Af de 86 % af patienterne, som havde tilbageværende neuropati ved sidste evaluering, havde 51 % bivirkninger af grad ≥ 2 .

Øjenlidelser

I kliniske studier af enfortumab vedotin som monoterapi oplevede 30 % af patienterne tørre øjne under behandling med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Behandlingen blev afbrudt hos 1,5 % af patienterne, og 0,1 % af patienterne seponerede behandlingen permanent pga. tørre øjne. Svært (grad 3) tørre øjne forekom kun hos 3 patienter (0,4 %). Mediantiden til frembrud for tørre øjne var 1,7 måneder (interval: 0 til 30,6 måneder).

Særlige populationer

Ældre

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab er undersøgt hos 202 patienter <65 år og 529 patienter ≥ 65 år. Generelt var hyppigheden af bivirkninger højere hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med < 65 år, særligt for alvorlige bivirkninger (henholdsvis 58,8 % og 40,1 %) og bivirkninger af $\geq$ grad 3 (henholdsvis 79,8 % og 65,3 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen kendt antidot mod overdosering med enfortumab vedotin. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for bivirkninger, og der skal administreres understøttende behandling efter behov under hensyntagen til halveringstiden på 3,6 dage (ADC) og 2,6 dage (MMAE).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FX13

Virkningsmekanisme

Enfortumab vedotin er et antistof-lægemiddelkonjugat (ADC), der er målrettet mod Nectin-4, et bindingsprotein, som findes på overfladen af de uroteliale cancerceller. Det består af et fuldt humant IgG1-kappa-antistof, der er konjugeret til det mikrotubulus-disruptive stof monomethyl auristatin E (MMAE) via en maleimidocaproyl-valin-citrullin-linker, der spaltes af protease. Non-kliniske data tyder på, at enfortumab vedotins anticanceraktivitet skyldes binding af ADC til Nectin-4-udtrykkende celler, efterfulgt af internalisering af ADC-Nectin-4-komplekset, og frigivelse af MMAE via proteolytisk spaltning. Frigivelsen af MMAE har en disruptiv effekt på mikrotubulinetværket inde i cellen og forårsager efterfølgende celleyklusstop, apoptose samt immunogen celledød. MMAE, der frigives fra enfortumab vedotin-målrettede celler, kan spredes til nærliggende Nectin-4 lavt-udtrykkende celler og medføre cytotoxisk celledød. Kombination af enfortumab vedotin og PD-1-hæmmere resulterer i øget anti-tumoraktivitet, der er i overensstemmelse med de komplementære mekanismer af MMAE-induceret celleytotoxicitet og induktion af immunogen celledød, plus opregulering af immunfunktionen ved PD-1-hæmning.

Kardiel elektrofysiologi

Ved den anbefalede dosis på 1,25 mg/kg forlængede enfortumab vedotin ikke middel-QTc-intervallet i noget klinisk relevant omfang baseret på EKG-data fra et studie hos patienter med fremskreden urotelial cancer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab

Neoadjuverende og adjuverende behandling af patienter med muskelinvasiv blærekræft, som var uegnede til cisplatin

EV-303 (KEYNOTE-905)

Virningen af Padcev i kombination med pembrolizumab som neoadjuverende behandling og derefter fortsat behandling efter radikal cystektomi (RC) som adjuverende behandling blev evalueret i studiet EV-303 (KEYNOTE-905), et åbent, randomiseret, fase 3-multicenterstudie, der inkluderede patienter, der fik neoadjuverende og adjuverende enfortumab vedotin og pembrolizumab *versus* RC og dissektion af bækkenlymfeknude (PLND). Nøglekriterier for egnethed var tidligere ubehandlet cT2-T4aN0M0 eller cT1-T4aN1M0 MIBC hos patienter, der ikke var egnede til eller afslog cisplatinbaseret kemoterapi og var egnede til RC og PLND, uanset PD-L1-status. Patienter med aktiv

autoimmun sygdom, der krævede systemisk behandling inden for 2 år efter behandling, eller en medicinsk tilstand, der krævede immunsuppression, var ikke egnede.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage neoadjuverende og adjuverende enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab som monoterapi eller RC og PLND alene. Hypotesetestningen blev opdateret for at prioritere sammenligningen af enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab-armen *versus* armen med RC og PLND alene for EFS. Derfor blev randomiseringen til armen med pembrolizumab som monoterapi stoppet tidligt. Evalueringen af virkning var baseret på sammenligning mellem følgende behandlingsarme:

- Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab (n=170): Neoadjuverende enfortumab vedotin 1,25 mg/kg som intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1 og 8 og neoadjuverende pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 i hver 3-ugers (21-dages) cyklus i 3 cyklusser. Efter RC og PLND, adjuverende enfortumab vedotin 1,25 mg/kg over 30 minutter på dag 1 og 8 i hver 3-ugers (21-dages) cyklus i 6 cyklusser og adjuverende pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 i hver 3-ugers (21-dages) cyklus i 14 cyklusser.
- RC og PLND alene (n=174).

Behandlingen fortsatte indtil gennemført behandlingsforløb, sygdomsprogression, der udelukkede RC og PLND, manglende gennemgang eller afslåelse af RC og PLND, sygdomsrecidiv i adjuverende fase eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev udført ved baseline, inden for 5 uger før RC og PLND og 6 uger efter operationen. Efter RC og PLND blev tumorstatus vurderet hver 12. uge i op til 2 år og hver 24. uge derefter. Randomisering blev stratificeret efter tumorstadiet (T2N0 *versus* T3/T4aN0 *versus* T1-T4aN1), egnethed til cisplatin (uegnet til cisplatin *versus* egnet til cisplatin, men afslået) og geografisk region (USA *versus* EU *versus* Resten af verden).

Medianalderen var 73 år (interval: 46 til 87 år); 78 % var mænd; og 78 % var hvide. Patienterne havde en ECOG *performance status* (Eastern Cooperative Oncology Group) ved *baseline* på 0-1 (86 %) eller 2 (14 %). 47 % havde CPS ≥ 10 , og 52 % havde CPS < 10 . 18 % havde T2N0, 77 % havde T3/T4aN0 og 5 % havde T1-T4aN1. 41 % af patienterne havde en kreatinin-clearance ved *baseline* på ≥ 60 ml/min, 59 % havde < 60 ml/min, men ≥ 30 ml/min, og 0,3 % havde < 30 ml/min. 91 % af patienterne havde urotelialt karcinom (UC)-histologi; 4 % havde urotelial karcinom med planocellulær differentiering, 3 % havde urotelial karcinom med glandulær differentiering, og 2 % havde urotelial karcinom med anden varianthistologi.

I den samlede population gennemgik 149 (88 %) patienter i armen, der fik enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, og 156 (90 %) patienter i armen, der fik RC og PLND alene, RC og PLND. Af de patienter, der blev behandlet med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, påbegyndte 100 patienter adjuverende behandling, og 43 patienter gennemførte alle planlagte cyklusser.

Det primære virkningsmål var hændelsesfri overlevelse (EFS) vurderet ved blindet uafhængig central gennemgang (BICR). Sekundære virkningsmål var samlet overlevelse (OS) og patologisk komplet responsrate (pCR) vurderet ved blindet uafhængig patologigennemgang (BIPR).

Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i EFS, OS og pCR hos patienter, der blev behandlet med neoadjuverende og adjuverende enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, sammenlignet med RC og PLND alene. Den mediane opfølgningstid for dette studie var 18,5 måneder (interval: 0,6 til 53,7 måneder).

Tabel 6, figur 1 og 2 sammenfatter virkningsresultaterne for EV-303.

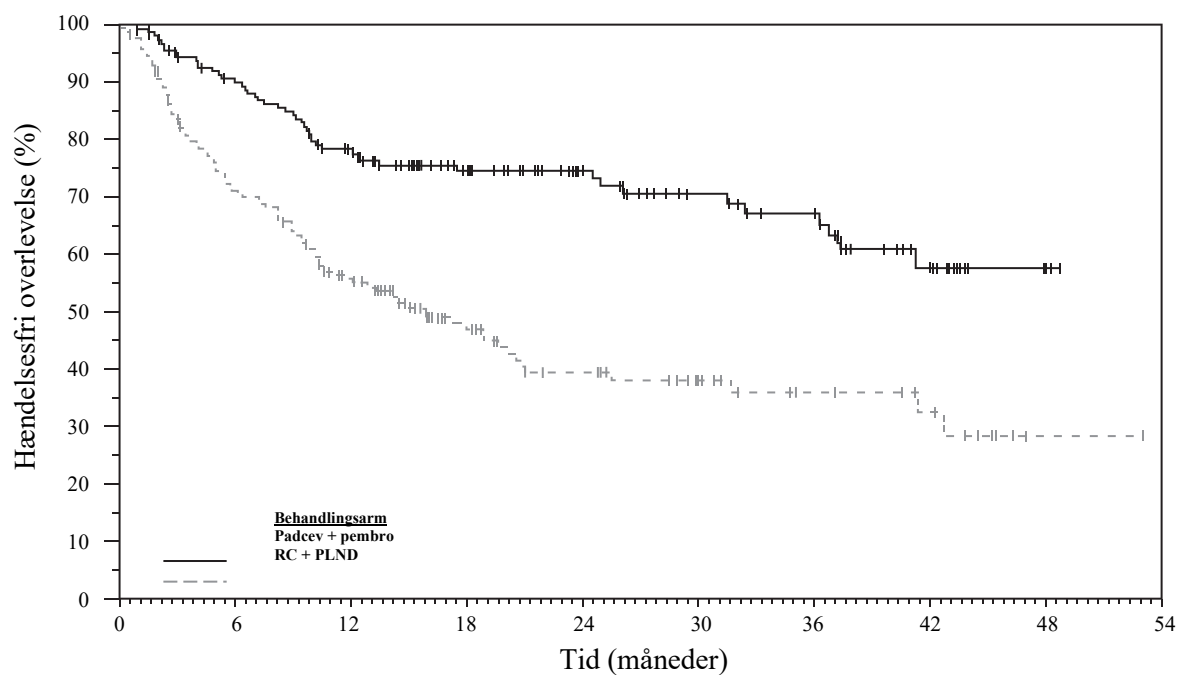
Tabel 6. Virkningsresultater i EV-303

Endepunkt	Padcev + pembrolizumab n=170	RC + PLND alene n=174
Hændelsesfri overlevelse ^a		
Antal (%) patienter med hændelser	48 (28,2)	95 (54,6)
Median i måneder (95 % CI) ^b	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Hazard ratio ^c (95 % CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Ensidet p-værdi ^d	<0,0001	
Samlet overlevelse		
Antal (%) patienter med hændelser	38 (22,4)	68 (39,1)
Median i måneder (95 % CI) ^b	NR (NR, NR)	41,7 (31,8; NR)
Hazard ratio ^c (95 % CI)	0,50 (0,33; 0,74)	
Ensidet p-værdi ^d	0,0002	
Patologisk komplet respons		
Antal patienter med pCR	97	15
pCR-rate (%) (95 % CI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Anslået behandlingsforskel (%) (95 % CI) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
Ensidet p-værdi ^e	<0,000001	

NR = Ikke opnået.

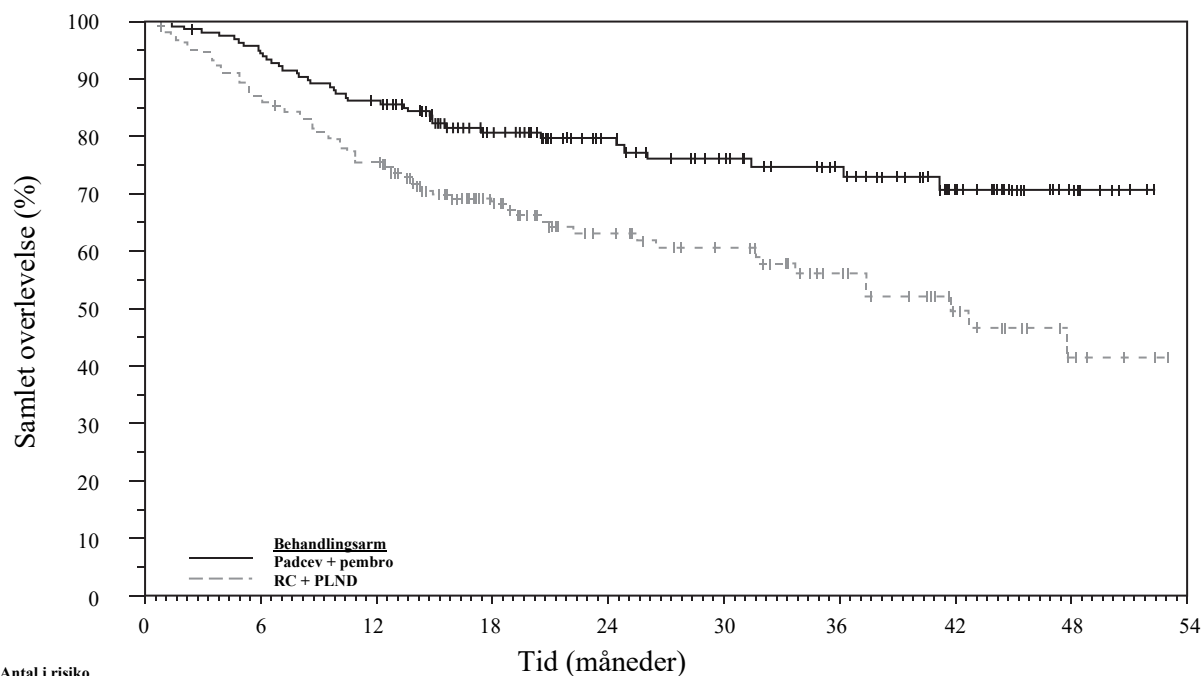
- EFS defineres som tiden fra randomisering til en af følgende hændelser: Radiografisk konstateret sygdomsprogression, der udelukker en kurativ kirurgisk undersøgelse, vurderet ved BICR før RC + PLND. Manglende kirurgi for deltagere med resterende muskelinvasiv sygdom og enhver tilstedeværende radiografisk konstateret sygdom. Betragtelig restsygdom tilbage på operationstidspunktet (kirurgen kunne ikke gennemføre kurativ kirurgi på grund af inoperabel tumor eller nyopdaget metastatisk sygdom). Lokalt eller fjernt lokaliseret recidiv efter RC + PLND vurderet ved CT eller MR ved BICR og/eller biopsi – hvis biopsi ikke er mulig af hensyn til deltagernes sikkerhed, vil CT/MR alene være tilstrækkeligt. Død uanset årsag.
- Baseret på Kaplan-Meier-estimer.
- Baseret på stratificeret Cox-regressionsmodel med *Efrons method of tie handling* med behandling som kovariat.
- Baseret på stratificeret log-rank-test.
- Baseret på stratificeret Miettinen-Nurminen-metode.

Figur 1. Kaplan Meier-kurve for progressionsfri overlevelse, EV-303



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

Figur 2. Kaplan Meier-kurve for samlet overlevelse, EV-303



Antal i risiko											
Padcev + pembro	170	159	144	94	68	56	45	28	10	0	
RC + PLND	174	150	130	75	54	45	30	18	6	0	

Tidligere ubehandlet lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial cancer

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Padcev's virkning i kombination med pembrolizumab blev evalueret i studiet EV-302 (KEYNOTE-A39), et åbent, randomiseret, fase 3-multicenterstudie, der omfattede 886 patienter med inoperabel eller metastatisk urotelial cancer, som ikke havde fået forudgående systemisk behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom. Patienter, der fik neoadjuverende kemoterapi, eller patienter, der fik adjuverende kemoterapi efter cystektomi, blev inkluderet i studiet, hvis recidivet var >12 måneder fra fuldførelse af behandlingen. Patienterne blev anset for uegnede til cisplatin, hvis de opfyldte mindst et af følgende kriterier: glomerulær filtrationshastighed (GFR) fra 30-59 ml/min. ECOG *performance status* ≥ 2 , grad ≥ 2 høretab eller New York Heart Association (NYHA) klasse III hjertesvigt.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få enten enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab (arm A) eller gemcitabin og platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin) (arm B). Patienterne i arm A fik enfortumab vedotin 1,25 mg/kg som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1 og 8 i en 21-dages cyklus efterfulgt af pembrolizumab 200 mg på dag 1 i en 21-dages cyklus cirka 30 minutter efter enfortumab vedotin. Patienterne i arm B fik gemcitabin 1.000 mg/m² administreret på dag 1 og 8 i en 21-dages cyklus med cisplatin 70 mg/m² eller carboplatin (AUC = 4,5 eller 5 mg/ml/min i overensstemmelse med lokale retningslinjer) administreret på dag 1 i en 21-dages cyklus. Behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller fuldførelse af det maksimale antal behandlingscykluser (kemoterapi, 6 cykluser; pembrolizumab, 35 cykluser; enfortumab vedotin, intet vedtaget maksimum).

Patienter randomiseret til armen med gemcitabin og platinbaseret kemoterapi måtte gerne få vedligeholdelsesbehandling med immunterapi (f.eks. avelumab). Randomisering blev stratificeret efter cisplatin-egnethed (egnet *versus* uegnet). PD-L1-ekspression (CPS ≥ 10 *versus* CPS <10) og forekomst af levermetastaser (tilstedeværende *versus* fraværende). PD-L1-ekspression var baseret på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-kit.

Patienter blev udelukket fra studiet, hvis de havde aktive CNS-metastaser, aktuel sensorisk eller motorisk neuropati $\geq$ grad 2, ukontrolleret diabetes defineret som hæmoglobin A1c (HbA1c) ≥ 8 % eller HbA1c ≥ 7 % med tilhørende diabetes symptomer, autoimmun sygdom eller en medicinsk tilstand, der krævede immunsuppression, pneumonitis eller andre former for interstitiel lungesygdom.

Medianalderen var 69 år (interval: 22 til 91 år), 77 % var mænd, og de fleste var hvide (67 %) eller asiatiske (22 %). Patienterne havde en ECOG *performance status* på 0 (49 %), 1 (47 %) eller 2 (3 %) ved *baseline*. 47 % af patienterne havde en dokumenteret HbA1c på $<5,7$ % ved *baseline*. Ved *baseline* havde 95 % af patienterne metastatisk urotelial cancer, og 5 % af patienterne havde inoperabel urotelial cancer. 72 % af patienterne havde viscerale metastaser ved *baseline*, herunder 22 % med levermetastaser. 85 % af patienterne havde urotelialt karcinom (UC)-histologi, 6 % havde UC blandet planocellulær differentiering og 2 % havde UC blandet med andre histologiske varianter. 46 % af patienterne var uegnede til cisplatin, og 54 % var egnede til cisplatin på randomiseringstidspunktet. Af de 877 testede patienter, som havde væv, der kunne evalueres for PD-L1-ekspression, havde 58 % af patienterne tumorer med ekspression af PD-L1 med en CPS ≥ 10 , og 42 % havde tumorer med ekspression af PD-L1 med en CPS <10 . Den mediane opfølgningstid for dette studie var 17,3 måneder (interval: 0,3 til 37,2 måneder).

Det primære virkningsmål var samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved en BICR ifølge RECIST v1.1. De sekundære virkningsmål omfattede objektiv responsrate (ORR) vurderet ved en BICR ifølge RECIST v1.1.

Studiet viste statistisk signifikante forbedringer i OS, PFS og ORR for patienter, der blev randomiseret til enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, sammenlignet med gemcitabin og platinbaseret kemoterapi.

Tabel 7, figur 3 og 4 sammenfatter virkningsresultaterne for EV-302.

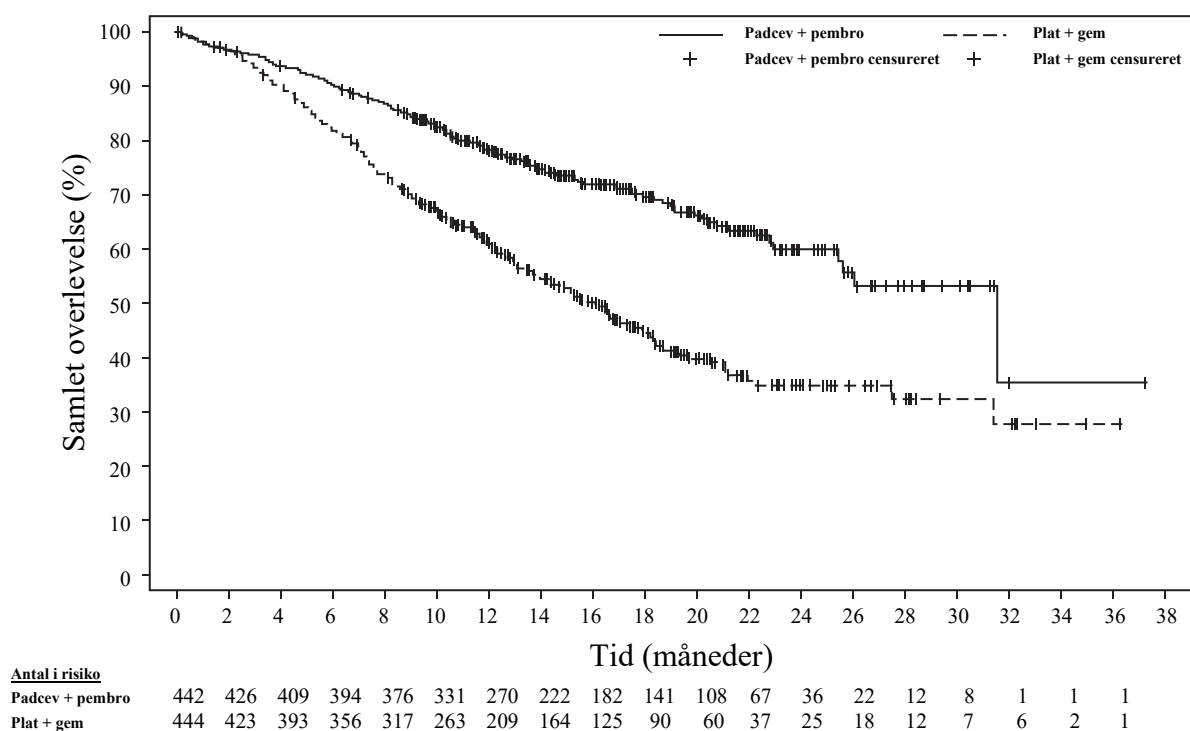
Tabel 7. Virkningsresultater i EV-302

Endepunkt	Padcev + pembrolizumab n=442	Gemcitabin +platin n=444
Samlet overlevelse		
Antal (%) patienter med hændelser	133 (30,1)	226 (50,9)
Median i måneder (95 % CI) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,468 (0,376; 0,582)	
Tosidet p-værdi ^c	<0,00001	
Progressionsfri overlevelse ^d		
Antal (%) patienter med hændelser	223 (50,5)	307 (69,1)
Median i måneder (95 % CI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazard ratio ^b (95 % CI)	0,450 (0,377; 0,538)	
Tosidet p-værdi ^c	<0,00001	
Objektiv responsrate (CR + PR) ^{d,f}		
Bekræftet ORR (%) (95 % CI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Tosidet p-værdi ^g	<0,00001	
Varighed af respons ^{d,f}		
Median i måneder (95 % CI) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

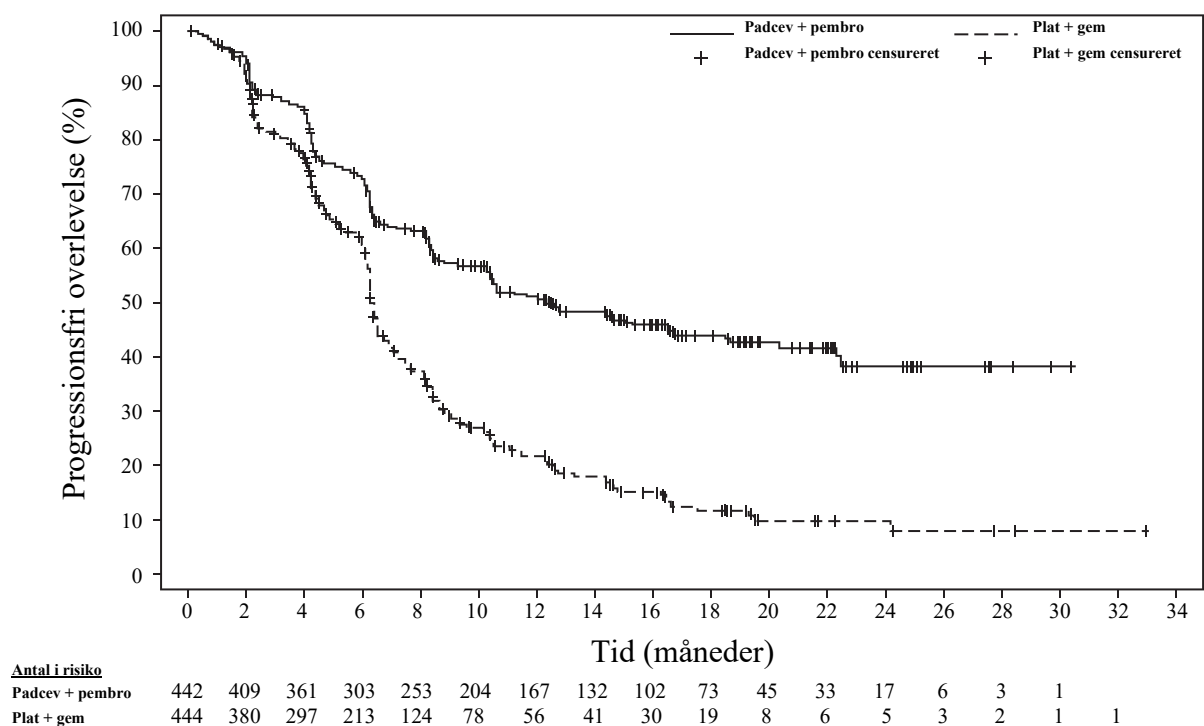
NR = Ikke opnået.

- Baseret på den komplementære log-log-transformationsmetode (Collett, 1994).
- Baseret på stratificeret Cox-proportional hazards-model. En hazard ratio <1 favoriserer enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab-armen.
- Baseret på stratificeret log-rank-test.
- Evalueret ved en BICR med RECIST v1.1.
- Baseret på Clopper-Pearson-metoden (Clopper 1934).
- Inkluderer kun patienter med målbar sygdom ved baseline (n=437 for enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, n=441 for gemcitabin plus platin). Varigheden af respons blev estimeret for responderende patienter.
- Baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratificeret ved PD-L1-ekspression, cisplatin-egnethed og levermetastaser.

Figur 3. Kaplan Meier-kurve for samlet overlevelse, EV-302



Figur 4. Kaplan Meier-kurve for progressionsfri overlevelse, EV-302



EV-301

Padcevs virkning som monoterapi blev evalueret i studiet EV-301, et åbent, randomiseret, fase 3-multicenterstudie, der omfattede 608 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial cancer, som tidligere fik platinbaseret kemoterapi og en programmeret celledød receptor-1 (PD-1) eller programmeret celledød ligand 1- (PD-L1) hæmmer. Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), og sekundære endepunkter inkluderede Progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) [PFS og ORR blev evalueret ved investigator-vurdering ved hjælp af RECIST v1.1]. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få enten enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages cyklus eller én af følgende kemoterapier efter investigatorens beslutning: docetaxel 75 mg/m² (38 %), paclitaxel 175 mg/m² (36 %) eller vinflunin 320 mg/m² (25 %) på dag 1 i en 21-dages cyklus.

Patienter blev udelukket fra studiet, hvis de havde aktive CNS-metastaser, aktuel sensorisk eller motorisk neuropati $\geq$ grad 2, kendt anamnese med infektion med human immundefektvirus (hiv) (hiv 1 eller 2), aktiv hepatitis B eller C eller ukontrolleret diabetes defineret som HbA1c $\geq$ 8 % eller HbA1c $\geq$ 7 % med tilhørende diabetessymptomer.

Medianalderen var 68 år (interval: 30 til 88 år), 77 % var mænd, og de fleste patienter var hvide (52 %) eller asiatiske (33 %). Alle patienter havde en ECOG *performance status* på 0 (40 %) eller 1 (60 %) ved *baseline*. 95 % af patienterne havde metastatisk sygdom, og 5 % havde lokalt fremskreden sygdom. 80 % af patienterne havde viscerale metastaser, herunder 31 % med levermetastaser. 76 % af patienterne havde urotelialt karcinom/transitionalcellekarcinom (TCC)-histologi, 14 % havde urotelialt karcinom blandet med en anden cellehistologi og cirka 10 % havde andre histologiske varianter. I alt 76 (13 %) af patienterne fik $\geq$ 3 typer forudgående systemisk behandling. 52 % (314) af patienterne fik forudgående PD-1-hæmmer, 47 % (284) fik forudgående PD-L1-hæmmer, og yderligere 1 % (9) af patienterne fik både PD-1- og PD-L1-hæmmere. Kun 18 % (111) af patienterne havde respons på forudgående behandling med en PD-1- eller PD-L1-hæmmer. 63 % (383) af patienterne fik forudgående cisplatinbaserede regimer, 26 % (159) fik forudgående carboplatinbaserede regimer, og yderligere 11 % (65) fik både cisplatin- og carboplatinbaserede regimer.

I tabel 8 er resultaterne vedrørende virkning opsummeret for EV-301-studiet, efter en median opfølgningstid på 11,1 måneder (95 % CI: 10,6 to 11,6).

Tabel 8. Virkningsresultater i EV-301

Endepunkt	Padcev n=301	Kemoterapi n=307
Samlet overlevelse		
Antal (%) patienter med hændelser	134 (44,5)	167 (54,4)
Median i måneder (95 % CI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Ensidet p-værdi	0,00142 ^a	
Progressionsfri overlevelse ^b		
Antal (%) patienter med hændelser	201 (66,8)	231 (75,2)
Median i måneder (95 % CI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Ensidet p-værdi	<0,00001 ^c	
Objektiv responsrate (CR + PR) ^b		
ORR (%) (95 % CI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Ensidet p-værdi	<0,001 ^d	
Komplet responsrate (%)	4,9	2,7
Delvis responsrate (%)	35,8	15,2
Varigheden af respons for responderende patienter		
Median i måneder (95 % CI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

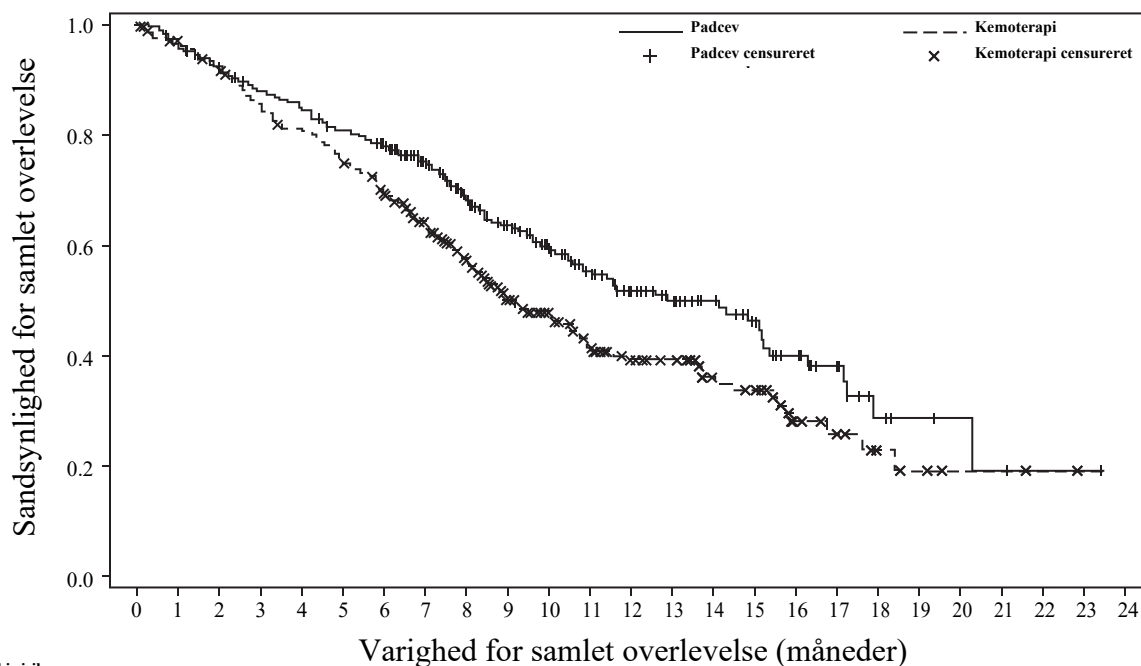
a. Foruddefineret virkningsgrænse = 0,00679, ensidet (korrigeret med observerede dødsfald på 301).

b. Evalueret ved investigators vurdering med brug af RECIST v1.1.

c. Foruddefineret virkningsgrænse = 0,02189, ensidet (korrigeret med PFS1-hændelser på 432).

d. Foruddefineret virkningsgrænse = 0,025, ensidet (korrigeret med 100 % informationsfraktion).

Figur 5. Kaplan Meier-kurve for samlet overlevelse, EV-301



		varighed for samlet overlevelse (måned)																								
<u>Antal i risiko</u>		301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Padcev		301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Kemoterapi		307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med enfortumab vedotin i alle undergrupper af den pædiatriske population med urotelial cancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Middelestimatet for *steady-state* fordelingsvolumen for ADC var 12,8 l efter enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. *In vitro* lå bindingen af ukonjugeret MMAE til humane plasmaproteiner i intervallet fra 68 % til 82 %. Det er ikke sandsynligt, at ukonjugeret MMAE fortrænger eller bliver fortrængt af lægemidler med høj proteinbinding. *In vitro*-studier viser, at ukonjugeret MMAE er et substrat af P-glykoprotein.

Biotransformation

En lille mængde ukonjugeret MMAE, der frigives fra enfortumab vedotin, metaboliseres. *In vitro*-data viser, at ukonjugeret MMAE's metabolisme primært sker ved oxidation af CYP3A4.

Elimination

Middel-clearance af ADC og ukonjugeret MMAE hos patienterne var henholdsvis 0,11 l/t og 2,11 l/t. ADC-elimination udviste et multieksponentielt fald med en halveringstid på 3,6 dage. Elimination af ukonjugeret MMAE forekom at være begrænset af den hastighed, hvormed stoffet blev frigivet fra enfortumab vedotin. Ukonjugeret MMAE-elimination udviste et multieksponentielt fald med en halveringstid på 2,6 dage.

Udskillelse

Udskillelsen af ukonjugeret MMAE sker hovedsagelig i fæces med en lille andel i urin. Efter en enkelt dosis af et andet ADC, som indeholdt ukonjugeret MMAE, blev ca. 24 % af den samlede mængde ukonjugeret MMAE, der var administreret, udskilt i fæces og urin som uændret ukonjugeret MMAE over en periode på 1 uge. Størstedelen af det udskilte ukonjugerede MMAE blev udskilt i fæces (72 %). En lignende udskillelsesprofil forventes for ukonjugeret MMAE efter administration af enfortumab vedotin.

Særlige populationer

Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse viser, at alder [interval: 24 til 90 år, 60 % (450/748) >65 år, 19 % (143/748) >75 år] ikke har nogen klinisk betydningsfuld indvirkning på enfortumab vedotins farmakokinetik.

Race og køn

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse har race [69 % (519/748) hvide, 21 % (158/748) asiater, 1 % (10/748) sorte og 8 % (61/748) andet eller ukendt] og køn [73 % (544/748) mænd] ikke en klinisk betydningsfuld indvirkning på enfortumab vedotins farmakokinetik.

Nyreinsufficiens

Farmakokinetikken for ADC og ukonjugeret MMAE blev evalueret efter administration af enfortumab vedotin 1,25 mg/kg til patienter med let (CrCL >60-90 ml/min), moderat (CrCL 30-60 ml/min) og svær (CrCL 15-30 ml/min) nyreinsufficiens. Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i AUC-eksponering for ADC eller ukonjugeret MMAE hos patienter med let, moderat eller svær nyreinsufficiens sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Enfortumab vedotin er ikke evalueret hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (CrCL <15 ml/min).

Leverinsufficiens

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse med data fra kliniske studier hos patienter med metastatisk urotelial cancer var der ingen signifikante forskelle i ADC-eksponering og en stigning på 37 % og 16 % i gennemsnitlige koncentrationer af ukonjugeret MMAE hos patienter med henholdsvis tidligere behandlet og tidligere ubehandlet lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial cancer, med let leverinsufficiens (total bilirubin på 1 til $1,5 \times \text{ULN}$ og alt ASAT eller total bilirubin $\leq \text{ULN}$ og ASAT >ULN) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Enfortumab vedotin er kun undersøgt hos et begrænset antal patienter med moderat leverinsufficiens (n=5) eller svær leverinsufficiens (n=1). Effekten af moderat eller svær leverinsufficiens (total bilirubin $>1,5 \times \text{ULN}$ og alt ASAT) eller levertransplantation på farmakokinetikken for ADC eller ukonjugeret MMAE er ukendt.

Forventninger baseret på fysiologisk farmakokinetisk modellering

Samtidig brug af enfortumab vedotin og ketoconazol (en kombineret P-gp og stærk CYP3A-hæmmer) forventes at øge ukonjugeret MMAE C_{max} og AUC eksponering i et mindre omfang uden ændring i ADC-eksponering.

Samtidig brug af enfortumab vedotin og rifampin (en kombineret P-gp og stærk CYP3A-inducer) forventes at sænke ukonjugeret MMAE C_{max} og AUC eksponering med moderat effekt uden ændring i

ADC-eksponering. Rifampins fulde indvirkning på ukonjugeret MMAE $C_{\max}$ kan være undervurderet i PBPK-modellen.

Samtidig brug af enfortumab vedotin forventes ikke at påvirke eksponeringen for midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat). *In vitro*-studier med humane levermikrosomer viser, at ukonjugeret MMAE hæmmer CYP3A4/5, men ikke andre CYP450-isoformer. Ukonjugeret MMAE inducerer ikke vigtige CYP450-enzymmer i humane hepatocytter.

In vitro-studier

In vitro-studier viser, at ukonjugeret MMAE er et substrat og ikke en hæmmer af efflukstransporteren P-glykoprotein (P-gp). *In vitro*-studier har fastslået, at ukonjugeret MMAE ikke er et substrat af brystcancerresistensprotein (BCRP), multimedicinsk resistens-associeret protein 2 (MRP2), organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 eller 1B3 (OATP1B1 eller OATP1B3), organisk kationstransporter 2 (OCT2) eller organisk aniontransporter 1 eller 3 (OAT1 eller OAT3). Ukonjugeret MMAE var ikke hæmmer af galdehysalteksportpumpen (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 eller OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Genotoksicitetsstudier har vist, at MMAE ikke har mærkbart genotoksisk potentiale i en omvendt mutationstest med bakterier (Ames' test) eller i en L5178Y TK+/- muselymfommutationsanalyse. MMAE inducerer kromosomforandringer i mikronukleustesten hos rotter, som stemmer overens med den farmakologiske virkning af mikrotubulus-disruptive stoffer.

Hudlæsioner blev bemærket ved gentagne doser i studier hos rotter (4 og 13 uger) og hos aber (4 uger). Hudpåvirkningerne var fuldt reversible ved udgangen af en 6-ugers restitutionsperiode.

Hyperglykæmi, der blev rapporteret i de kliniske studier, forekom ikke i toksicitetsstudierne med rotter og aber, og der var ingen histopatologiske fund i pancreas hos de to arter.

Føtal toksicitet (reduceret kuldstørrelse eller komplet tab af kuld) blev observeret og nedgangen i kuldstørrelsen var afspejlet i en stigning i tidlig resorption. Føtal middellegemsvægt hos de overlevende fostre ved 2 mg/kg-dosisniveauet var nedsat sammenlignet med kontrolgruppen.

Enfortumab vedotin-associerede føtale skeletforandringer blev anset for at være udviklingsmæssige forsinkelser. En dosis på 2 mg/kg (omtrent samme eksponering som ved den anbefalede humane dosis) medførte maternel toksicitet, embryoføtal dødelighed og strukturelle misdannelser, der omfattede gastroschise, malroterede baglemmer, fraværende forpote, forkert placerede indre organer og sammenvokset cervikal bue. Herudover blev der observeret skeletanomalier (asymmetriske, sammenvoksede, ufuldstændigt ossificerede og misdannede sternebrae, misdannet cervikal bue og ensidig ossificering af thoraxhvirvlerne) og nedsat føtal vægt.

Testikulær toksicitet, der kun blev observeret hos rotter, var delvist reverseret ved udgangen af en 24-ugers restitutionsperiode.

Der blev ikke udført nogen dedikerede non-kliniske sikkerhedsstudier med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Rekonstitueret opløsning i hætteglasset

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen fra hætteglasset/hætteglassene tilsættes til infusionsposen med det samme efter rekonstitution. Hvis den ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug af de rekonstituerede hætteglas brugerens ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C. Må ikke nedfryses.

Fortyndet doseringsopløsning i infusionsposen

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning i infusionsposen administreres til patienten med det samme efter fortynding i posen. Hvis den ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug af den fortyndede doseringsopløsning brugerens ansvar og vil normalt ikke være mere end 16 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C, inklusive infusionstiden. Må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnede hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Padcev 20 mg hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 ml hætteglas, type I-glas med grå prop af bromobutylgummi, 20 mm aluminiumsforsegling med en grøn ring og grønt låg. Hver karton indeholder 1 hætteglas.

Padcev 30 mg hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 ml hætteglas, type I-glas med grå prop af bromobutylgummi, 20 mm aluminiumsforsegling med en sølvfarvet ring og gult låg. Hver karton indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvisninger for klargøring og administration

Rekonstitution i enkelt dosishætteglass

1. Følg procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af cancerlægemidler.
2. Anvend passende aseptisk teknik ved rekonstitution og klargøring af doseringsopløsninger.
3. Beregn den anbefalede dosis på basis af patientens vægt for at fastlægge det nødvendige antal hætteglas og den nødvendige styrke (20 mg eller 30 mg).
4. Rekonstituer hvert hætteglas på følgende måde, og led om muligt strømmen af det sterile vand til injektionsvæsker langs hætteglassets sider og ikke direkte ned på det lyofiliserede pulver:
 - a. 20 mg hætteglas: Tilsæt 2,3 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så der bliver 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. 30 mg hætteglas: Tilsæt 3,3 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så der bliver 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Drej langsomt hvert hætteglas, indtil indholdet er helt opløst. Lad det/de rekonstituerede hætteglas hvile i mindst 1 minut, indtil boblerne er væk. Hætteglasset må ikke omrystes. Må ikke udsættes for direkte sollys.
6. Inspicer opløsningen visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul og fri for synlige partikler. Kassér hætteglas med synlige partikler eller misfarvning.

Fortynding i infusionspose

7. Træk den beregnede dosismængde af rekonstitueret opløsning ud af hætteglasset/hætteglassene, og overfør den til en infusionspose.
8. Fortynd enfortumab vedotin med enten dextrose 50 mg/ml (5 %), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktatinjektionsvæske, opløsning. Infusionsposen skal kunne indeholde fortynder nok til at opnå en endelig koncentration på 0,3 mg/ml til 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Fortyndet doseringsopløsning af enfortumab vedotin er forligelig med intravenøse infusionsposer bestående af polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetat, polyolefin såsom polypropylen (PP), eller i.v.-flasker bestående af polyethylen (PE), glycolmodificeret polyethylenterephthalat og infusionsæt bestående af PVC med enten blødgører (di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) eller tris(2-ethylhexyl)trimellitat (TOTM)), PE samt med filtermembraner (porestørrelse: 0,2-1,2 µm) bestående af polyethersulfon, polyvinylidendifluorid eller blandede celluloseestere.

9. Bland den fortyndede opløsning ved at vende den forsigtigt op og ned. Posen må ikke omrystes. Må ikke udsættes for direkte sollys.
10. Inspicer infusionsposen visuelt for partikler eller misfarvning inden brug. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul og fri for synlige partikler. Infusionsposen må ikke anvendes, hvis der observeres partikler eller misfarvning.
11. Kassér eventuel ikke anvendt opløsning, der er tilbage i enkelt dosishætteglassene.

Administration

12. Infusionsvæsken administreres over 30 minutter via en intravenøs slange. Den må ikke administreres som intravenøs push- eller bolusinjektion.

Der er ikke observeret uforligeligheder med lukket systemoverførselsenhed bestående af acrylonitril-butadien-styren (ABS), acryl, aktivt kul, ethylenpropylendienmonomer, methacrylat ABS, polycarbonat, polyisopren, polyoxymethylen, PP, silicone, rustfrit stål, termoplastisk elastomer til rekonstitueret opløsning.

13. Der må ikke administreres andre lægemidler samtidig via den samme infusionslange.
14. Slangefiltre eller sprøjtefiltre (porestørrelse: 0,2-1,2 µm, anbefalede materialer: polyethersulfon, polyvinylidendifluorid, blandede celluloseestere) anbefales til brug under administration.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Schweiz

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

– **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

– **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

– **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før brug af Padcev i de enkelte medlemslande, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og udformningen af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

I alle medlemslande, hvor Padcev markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere Padcev, forsynes med nedenstående materiale:

Informationspakken til patienten:

- Indlægsseddel
- Patientkort
 - Patientkort:
 - Information til patienten om, at Padcev behandlingen kan forårsage hudreaktioner, herunder alvorlige hudreaktioner såsom SJS, TEN eller andre alvorlige udslæt.
 - Beskrivelse af symptomerne på hudreaktioner og straks at søge lægehjælp, da disse kan være tegn på en alvorlig hudreaktion.
 - En advarselsbesked til sundhedspersoner, der på noget tidspunkt behandler patienten, herunder i nødsituationer, om at patienten bruger Padcev.
 - Kontaktoplysninger på den behandlende læge, der har ordineret Padcev.
 - Skal bæres på alle tidspunkter og vises til enhver sundhedsperson.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også vedlægge et patientkort i hver lægemiddelpakning. Teksten herpå er inkluderet i bilag III.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PADCEV 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
enfortumabum vedotinum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 20 mg enfortumab vedotin.
Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg enfortumab vedotin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Må ikke omrystes.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale pakning.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1615/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PADCEV 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
enfortumab vedotin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

PADCEV 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
enfortumabum vedotinum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 30 mg enfortumab vedotin.
Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg enfortumab vedotin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Må ikke omrystes.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale pakning.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1615/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

PADCEV 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
enfortumab vedotin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/ml

6. ANDET

PATIENTKORT

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Bær **altid** dette kort på dig, især når du rejser eller når du ser en anden læge.
- Sikre dig, at du fremviser dette kort til enhver læge, apotekspersonale eller sygeplejerske ved enhver medicinsk behandling eller ved ethvert besøg på hospitalet eller klinikken.
- Kontakt **straks** din læge, hvis du får bivirkninger, især dem der er anført på dette kort.

VIGTIGE SIKKERHEDSOPLYSNINGER TIL PATIENTER

Padcev kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons-syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og andre svære udslæt, f.eks. symmetrisk lægemiddelrelateret intertriginøs og fleksural eksantem).

Kontakt **straks** lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:

- udslæt eller kløe, der bliver værre eller kommer tilbage efter behandling,
- hudblærer eller afskallet hud,
- smertende sår i munden eller i næsen, halsen eller omkring kønsdelene,
- feber eller influenzalignende symptomer,
- eller hævede lymfeknuder.

Dette kan være tegn på en alvorlig hudreaktion, der kan komme, når du får dette lægemiddel, især i de første uger af behandlingen. Hvis det sker, vil lægen overvåge dig og muligvis give dig et lægemiddel til behandling af din hudsygdom. Hun eller han vil muligvis sætte behandlingen på pause eller stoppe behandlingen, hvis din hudreaktion forværres. Spørg lægen, hvis du har flere spørgsmål til behandlingen.

VIGTIGE SIKKERHEDSOPLYSNINGER TIL SUNDHEDSPERSONER

- Denne patient bliver behandlet med Padcev (enfortumab vedotin), som kan forårsage alvorlige hudreaktioner, herunder SJS og TEN (hovedsagelig i den første behandlingscyklus).
- Symptomerne omfatter udslæt eller kløe, der bliver værre eller kommer tilbage efter behandling, hudblærer eller afskallet hud, smertende sår i munden eller i næsen, halsen eller omkring kønsdelene, feber eller influenzalignende symptomer eller hævede lymfeknuder.
- Feber eller influenzalignende symptomer kan være de første tegn på en hudreaktion. Patienten skal overvåges for hudreaktioner fra første cyklus og under hele behandlingen. Topikale kortikosteroider/antihistaminer kan overvejes ved milde til moderate hudreaktioner.
- Hvis SJS eller TEN formodes eller hvis bulløse læsioner opstår, afbryd **straks** behandlingen og henvis til specialistbehandling; histologisk bekræftelse er afgørende for tidlig genkendelse, da diagnose og intervention kan forbedre prognosen.
- Hvis der opstår SJS eller TEN, grad 4 eller recidiverende grad 3 hudreaktioner, seponeres behandlingen permanent.
- Afbryd behandlingen ved grad 2 med feber, forværret grad 2 eller grad 3 hudreaktioner indtil grad ≤ 1 og genoptag på samme dosisniveau, eller overvej dosisreduktion med ét dosisniveau; henvisning til specialistbehandling skal overvejes.

Kontakt venligst patientens hæmatolog/onkolog for yderligere oplysninger og se produktinformationen for enfortumab vedotin, tilgængelig på <https://www.ema.europa.eu/>.

Mit navn: _____
Mit kontaktnummer: _____
Kontakt i nødstilfælde: _____
Kontaktnummer i nødstilfælde: _____
Navn på hæmatolog/onkolog/onkologisk sygeplejerske: _____
Kontaktnummer: _____
Kontaktnummer efter lukketid: _____
Navnet på mit hospital: _____
Kontaktnummer til mit hospital: _____
PADCEV start dato: _____

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Padcev 20 mg, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Padcev 30 mg, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
enfortumab vedotin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Padcev
3. Sådan skal du bruge Padcev
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Padcev indeholder det aktive stof enfortumab vedotin, som består af et monoklonalt antistof, der er bundet til et stof, som har til formål at dræbe kræftceller. Det monoklonale antistof genkender visse kræftceller og leder stoffet ind i kræftcellerne.

Dette lægemiddel bruges alene eller i kombination med pembrolizumab til voksne til behandling af en type kræft, der kaldes blærekræft (urotelialt karcinom).

Patienter får Padcev, når kræften har spredt sig til blærens muskellag og muligvis til en nærliggende lymfeknude, men ikke til andre dele af kroppen. Det bruges før kirurgisk fjernelse af blæren (neoadjuverende behandling) og fortsættes derefter efter operationen (adjuverende behandling) for at forhindre kræften i at vende tilbage.

Patienter får Padcev, når kræften har bredt sig eller ikke kan fjernes ved operation.

Når Padcev bruges alene, gives det til patienter, som har fået immunterapimedicin, og som også har fået platinbaseret kemoterapimedicin.

Dette lægemiddel kan gives i kombination med pembrolizumab. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlen for det andet lægemiddel. Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Padcev

Du må ikke få Padcev

- hvis du er allergisk over for enfortumab vedotin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Padcev (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt straks lægen, hvis du:

- får et eller flere af følgende symptomer på hudreaktioner:
 - udslæt eller kløe, der hele tiden bliver værre eller kommer tilbage efter behandling
 - blærer i huden eller afskallet hud
 - smertende sår i munden eller i næsen, halsen eller omkring kønsdelene
 - feber eller influenzalignende symptomer
 - eller hævede lymfeknuder.

Dette kan være tegn på en alvorlig hudreaktion, der kan komme, når du får dette lægemiddel, især i de første uger af behandlingen. Hudreaktioner kan forekomme hos flere patienter, når dette lægemiddel gives sammen med pembrolizumab. Hvis det sker, vil lægen overvåge dig og muligvis give dig et lægemiddel til behandling af din hudsygdom. Hun eller han vil muligvis sætte behandlingen på pause, indtil symptomerne er mindsket. Hvis din hudreaktion bliver værre, vil lægen muligvis stoppe behandlingen. Du finder også denne information i patientkortet, der er inkluderet i pakningen. Det er vigtigt, at du har dette patientkort med dig og viser det til enhver sundhedsperson, du møder.

- får symptomer på forhøjet blodsukker, herunder hyppig vandladning, øget tørst, sløret syn, forvirring, døsighed, nedsat appetit, ånde, der lugter frugtagtigt, kvalme, opkastning eller mavesmerter. Du kan udvikle forhøjet blodsukker under behandlingen.
- får lungeproblemer (pneumonitis/interstitiel lungesygdom), eller hvis du får nye eller forværrede symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær, åndenød eller hoste. Disse lungeproblemer kan forekomme oftere, når dette lægemiddel gives sammen med pembrolizumab. Hvis det sker, vil lægen muligvis sætte behandlingen på pause, indtil symptomerne er forbedret, eller reducere din dosis. Hvis dine symptomer bliver værre, vil lægen muligvis stoppe behandlingen.
- får eller tror du har fået en infektion. Nogle infektioner kan være alvorlige og kan blive livstruende.
- får symptomer på nerveproblemer (neuropati) som f.eks. følelsesløshed, snurren eller en snurrende fornemmelse i hænder eller fødder eller muskelsvaghed. Hvis det sker, vil lægen muligvis sætte behandlingen på pause, indtil symptomerne er forbedret, eller reducere din dosis. Hvis dine symptomer bliver værre, vil lægen muligvis stoppe behandlingen.
- får øjenproblemer som f.eks. tørre øjne under behandlingen. Du kan udvikle problemer med tørre øjne, når du får Padcev.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Padcev

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler mod svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol), da det kan øge mængden af Padcev i blodet. Hvis du plejer at tage disse lægemidler, vil din læge måske ordinere et andet lægemiddel til dig under behandlingen.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du begynder at få dette lægemiddel.

Du bør ikke anvende dette lægemiddel, hvis du er gravid. Padcev kan skade dit ufødte barn.

Hvis du er kvinde og begynder at få dette lægemiddel, og du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling og i mindst 6 måneder efter, at du er stoppet med Padcev.

Det vides ikke, om dette lægemiddel overføres til modermælken og kan skade dit barn. Du må ikke amme under behandling med Padcev og i mindst 6 måneder efter, at du er stoppet med Padcev.

Mænd, der behandles med dette lægemiddel, rådes til at få nedfrosset og lagret sædprøver inden behandlingen. Mænd rådes til ikke at få børn under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas under behandlingen.

3. Sådan skal du bruge Padcev

Du får Padcev på et hospital eller en klinik af en læge, der har erfaring med at give denne type behandlinger.

Så meget Padcev vil du få

Når dette lægemiddel bruges alene, er den anbefalede dosis 1,25 mg/kg på dag 1, 8, og 15 hver 28. dag. Ved brug sammen med pembrolizumab, er den anbefalede dosis af dette lægemiddel 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 hver 21. dag. Din læge beslutter, hvor mange behandlinger du har brug for.

Sådan får du Padcev

Du vil få Padcev via intravenøs infusion i din vene over 30 minutter. Padcev fyldes i en infusionspose, der indeholder enten glucose, natriumklorid eller Ringer-laktatopløsning inden anvendelsen.

Hvis du ikke får en dosis af Padcev

Det er meget vigtigt, at du overholder alle dine aftaler, hvor du skal have Padcev. Hvis du glemmer en aftale, skal du aftale en ny tid til din næste dosis med din læge.

Hvis du holder op med at få Padcev

Du **må ikke** stoppe behandlingen med Padcev, medmindre du har talt med din læge om dette. Hvis du stopper med behandlingen, har lægemidlet muligvis ingen virkning.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

- **Hudreaktioner (Stevens-Johnsons-syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og andre svære udslæt, f.eks. symmetrisk lægemiddelrelateret intertriginøs og fleksural eksantem).** Fortæl det straks til lægen, hvis du har et eller flere af disse tegn på en svær hudreaktion: udslæt eller kløe, der bliver værre eller kommer tilbage efter behandling, hudblærer eller afskallet hud, smertende sår i munden eller i næsen, halsen eller omkring kønsdelene, feber eller influenzalignende symptomer eller hævede lymfeknuder (hyppighed ikke kendt).
- **Forhøjet blodsukker (hyperglykæmi).** Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogen symptomer på forhøjet blodsukker, herunder: hyppig vandladning, øget tørst, sløret syn, forvirring, døsighed, nedsat appetit, ånde, der lugter frugtagtig, kvalme, opkastning eller mavesmerter (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).
- **En alvorlig komplikation til diabetes med høje niveauer af ketoner i blodet, der kan gøre blodet mere surt (diabetisk ketoacidose)** (hyppighed ikke kendt).
- **Lungeproblemer (pneumonitis/interstitiel lungesygdom).** Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever nye eller forværrede symptomer, herunder vejtrækningsbesvær, åndenød eller hoste (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- **Nerveproblemer (perifer neuropati, f.eks. motorisk neuropati, sensomotorisk neuropati, paræstesi, hypoæstesi og muskelsvaghed).** Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever følelsesløshed, snurren eller en snurrende fornemmelse i hænder eller fødder eller muskelsvaghed (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).
- **Udsivning af Padcev fra din vene ind i vævet omkring infusionsstedet (ekstravasation).** Fortæl det til din læge, eller søg lægehjælp straks, hvis du bemærker rødme, hævelse, kløe eller ubehag på infusionsstedet. Hvis der siver Padcev ud fra injektionsstedet eller venen og ind i nærliggende hud eller væv, kan det medføre en reaktion på infusionsstedet. Disse reaktioner kan forekomme umiddelbart efter, at du har fået en infusion, men kan også forekomme flere dage efter infusionen (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- **Alvorlig infektion (blodforgiftning), når bakterier og deres giftstoffer cirkulerer i blodet, hvilket fører til organskade** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- **infektioner, der ses hos patienter med svækket immunsystem (svampeinfektioner)** (hyppighed ikke kendt).
- **Lungebetændelse (pneumoni)** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- **Infusionsrelaterede reaktioner**
Lægemidler af denne type (monoklonale antistoffer) kan forårsage infusionsrelaterede reaktioner, såsom:
 - lavt blodtryk
 - hævelse af tungen
 - vejtrækningsbesvær (dyspnø)
 - feber
 - kulderystelser

- rødme af huden (blussen)
 - kløe
 - udslæt
 - opkastning
 - generel utilpashed (malaise)
- Disse typer af reaktioner forekommer almindeligvis i løbet af minutter til adskillige timer, efter infusionen er afsluttet. De kan dog indtræde senere end adskillige timer, efter infusionen er afsluttet, men det er ikke almindeligt. Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer.

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Padcev i kombination med pembrolizumab mod blærekræft, der har spredt sig til blærens muskellag og muligvis en nærliggende lymfeknude, men ikke til andre dele af kroppen og blærekræft, der har spredt sig eller ikke kan fjernes ved operation:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- kvalme, diarré og opkastning
- træthed
- nedsat appetit
- ændret smagssans
- tørre øjne
- hårtab
- vægttab
- tør eller kløende hud
- flade eller røde hævede buler på huden
- forhøjede leverenzymmer (aspartat-aminotransferase [ASAT] eller alanin-aminotransferase [ALAT])
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (hypothyroidisme)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lavt niveau af hvide blodlegemer (leukopeni)
- unormal gang (gangforstyrrelse)
- røde øjne
- nældefeber på huden
- rødme på huden
- udslæt
- betændt, kløende, revnet hud og ru pletter på huden
- rødme og snurren i håndfladerne eller fodsålerne
- afskallet hud
- sår i munden
- udslæt med ledsagende symptomer: kløe, rødme, røde buler eller røde pletter på huden, væskefyldte blærer, store blærer, hudlæsioner
- forhøjet lipase (en blodprøve, der kontrollerer din bugspytkirtel)
- betændelse i musklerne (myositis)
- nedsat antal blodplader som kan føre til blødning og blå mærker (trombocytopeni)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hudirritation
- brændende fornemmelse i huden
- problemer, der påvirker nervefunktionen og medfører underlig fornemmelse eller problemer med bevægelse
- allergisk reaktion på huden
- udslæt med ledsagende symptomer: pletter, der ligner en skydeskive, afskallet hud, flade væskefyldte blærer
- afskallet hud på hele kroppen
- betændelse i hudfolder, inklusive i skridtet
- blærer eller blærelignende læsioner på huden
- betændelse eller kløe, der kun optræder på ben og fødder

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- lavt antal hvide blodlegemer med eller uden feber
- misfarvning eller unormal mørkfarvning af huden (hyperpigmentering af hud, misfarvet hud, pigmentforstyrrelse)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Padcev alene:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- kvalme, diarré og opkastning
- træthed
- nedsat appetit
- ændret smagssans
- tørre øjne
- hårtab
- vægttab
- tør eller kløende hud
- udslæt
- flade eller røde hævede buler på huden
- forhøjede leverenzymmer (aspartat-aminotransferase [ASAT] eller alanin-aminotransferase [ALAT])

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lavt niveau af hvide blodlegemer (leukopeni)
- unormal gang (gangforstyrrelse)
- røde øjne
- nældefeber på huden
- rødme på huden
- betændt, kløende, revnet hud og ru pletter på huden
- rødme og snurren i håndfladerne eller fodsålerne
- afskallet hud
- sår i munden
- udslæt med ledsagende symptomer: kløe, rødme, røde buler eller røde pletter på huden, væskefyldte blærer, store blærer, hudlæsioner
- nedsat antal blodplader som kan føre til blødning og blå mærker (trombocytopeni)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hudirritation
- brændende fornemmelse i huden
- problemer, der påvirker nervefunktionen og medfører underlig fornemmelse eller problemer med bevægelse
- reduktion af muskelstørrelse
- blodblærer
- allergisk reaktion på huden
- udslæt med ledsagende symptomer: pletter, der ligner en skydeskive, afskallet hud, flade væskefyldte blærer
- afskallet hud på hele kroppen
- betændelse i hudfolder, inklusive i skridtet
- blærer eller blærerlignende læsioner på huden
- betændelse eller kløe, der kun optræder på ben og fødder

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- lavt antal hvide blodlegemer med eller uden feber
- misfarvning eller unormal mørkfarvning af huden (hyperpigmentering af hud, misfarvet hud, pigmentforstyrrelse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Ikke anvendt infusionsopløsning må ikke opbevares til genbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Padcev indeholder:

- Aktivt stof: enfortumab vedotin
- Ét hætteglas med 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg enfortumab vedotin
- Ét hætteglas med 30 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 30 mg enfortumab vedotin

- Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 10 mg enfortumab vedotin

Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20.

Udseende og pakningsstørrelser

Padcev pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er et hvidt til offwhite lyofiliseret pulver. Padcev leveres i en æske med 1 hætteglas af glas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Anvisninger for klargøring og administration

Rekonstitution i enkeltdosishætteglas

1. Følg procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af cancerlægemidler.
2. Anvend passende aseptisk teknik ved rekonstitution og klargøring af doseringsopløsninger.
3. Beregn den anbefalede dosis på basis af patientens vægt for at fastlægge det nødvendige antal hætteglas og den nødvendige styrke (20 mg eller 30 mg).
4. Rekonstituer hvert hætteglas på følgende måde, og led om muligt strømmen af det sterile vand til injektionsvæsker langs hætteglassets sider og ikke direkte ned på det lyofiliserede pulver:
 - a. 20 mg hætteglas: Tilsæt 2,3 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så der bliver 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. 30 mg hætteglas: Tilsæt 3,3 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så der bliver 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Drej langsomt hvert hætteglas, indtil indholdet er helt opløst. Lad det/de rekonstituerede hætteglas hvile i mindst 1 minut, indtil boblerne er væk. Hætteglasset må ikke omrystes. Må ikke udsættes for direkte sollys.
6. Inspicer opløsningen visuelt for partikler og misfarvning. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul og fri for synlige partikler. Kassér hætteglas med synlige partikler eller misfarvning.

Fortynding i infusionspose

7. Træk den beregnede dosismængde af rekonstitueret opløsning ud af hætteglasset/hætteglassene, og overfør den til en infusionspose.
8. Fortynd enfortumab vedotin med enten dextrose 50 mg/ml (5 %), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktatinjektionsvæske, opløsning. Infusionsposen skal kunne indeholde fortynder nok til at opnå en endelig koncentration på 0,3 mg/ml til 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Fortyndet doseringsopløsning af enfortumab vedotin er forligelig med intravenøse infusionsposer bestående af polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetat, polyolefin såsom polypropylen (PP), eller i.v.-flasker bestående af polyethylen (PE), glycolmodificeret polyethylenterephthalat og infusionsæt bestående af PVC med enten blødgører (di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) eller tris(2-ethylhexyl)trimellitat (TOTM)), PE samt med filtermembraner (porestørrelse: 0,2-1,2 µm) bestående af polyethersulfon, polyvinylidendifluorid eller blandede celluloseestere.

9. Bland den fortyndede opløsning ved at vende den forsigtigt op og ned. Posen må ikke omrystes. Må ikke udsættes for direkte sollys.
10. Inspicer infusionsposen visuelt for partikler eller misfarvning inden brug. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul og fri for synlige partikler. Infusionsposen må ikke anvendes, hvis der observeres partikler eller misfarvning.
11. Kassér eventuel ikke anvendt opløsning, der er tilbage i enkeltdosishætteglassene.

Administration

12. Infusionsvæsken administreres over 30 minutter via en intravenøs slange. Den må ikke administreres som intravenøs push- eller bolusinjektion.

Der er ikke observeret uforlideligheder med lukket systemoverførselsenhed bestående af acrylonitril-butadien-styren (ABS), acryl, aktivt kul, ethylenpropylenmonomer, methacrylat ABS, polycarbonat, polyisopren, polyoxymethylen, PP, silicone, rustfrit stål, termoplastisk elastomer til rekonstitueret opløsning.

13. Der må ikke administreres andre lægemidler samtidig via den samme infusionsslange.
14. Slangefiltre eller sprøjtefiltre (porestørrelse: 0,2-1,2 µm, anbefalede materialer: polyethersulfon, polyvinylidendifluorid, blandede celluloseestere) anbefales til brug under administration

Bortskaffelse

Padcev er til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for enfortumab vedotin er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de tilgængelige data om leukopeni, svampeinfektioner og urinvejsinfektioner fra kliniske studier og spontane indberetninger, herunder i visse tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv dechallenge og positiv rechallenge (for leukopeni), vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem enfortumab vedotin og leukopeni, svampeinfektioner og urinvejsinfektioner i det mindste er en rimelig mulighed. Produktinformationen for lægemidler, der indeholder enfortumab vedotin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for enfortumab vedotin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne, der indeholder enfortumab vedotin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.