

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Enfortumab vedotin.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 10 mg Enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin besteht aus einem vollständig humanen IgG1-kappa-Antikörper, der über einen Protease-spaltbaren Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-Linker mit der Mikrotubuli-hemmenden Substanz Monomethyl-Auristatin E (MMAE) konjugiert ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Muskelinvasives Blasenkarzinom (*muscle invasive bladder cancer*, MIBC)

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen.

Nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

Padcev ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen *Programmed Death Receptor-1*- oder *Programmed Death Ligand-1*-Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Padcev soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Stellen Sie sicher, dass ein guter venöser Zugang vorhanden ist, bevor Sie mit der Behandlung beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Tabelle 1. Empfohlene Dosis für Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab*

Indikation	Empfohlene Dosis von Enfortumab vedotin	Behandlungsdauer
Neoadjuvantes und adjuvantes muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg) an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus.	<u>Patienten, die nicht für Cisplatin infrage kommen</u> Neoadjuvant: 3 Zyklen oder bis zur Progression der Erkrankung, die eine kurativ intendierte radikale Zystektomie ausschließt, oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Adjuvant: 6 Zyklen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.
Nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg) an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus.	Bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

* Bei Verabreichung am selben Tag soll Pembrolizumab den Patienten nach Enfortumab vedotin verabreicht werden. Weitere Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab sind der Fachinformation von Pembrolizumab zu entnehmen.

Tabelle 2. Empfohlene Dosis für Enfortumab vedotin als Monotherapie

Indikation	Empfohlene Dosis von Enfortumab vedotin	Behandlungsdauer
Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg) an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus.	Bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Tabelle 3. Empfohlene Dosisreduktionen von Enfortumab vedotin bei Nebenwirkungen

Schema zur Dosisreduktion	Dosisstufe
Startdosis	1,25 mg/kg bis zu 125 mg
Erste Dosisreduktion	1,0 mg/kg bis zu 100 mg
Zweite Dosisreduktion	0,75 mg/kg bis zu 75 mg
Dritte Dosisreduktion	0,5 mg/kg bis zu 50 mg

Tabelle 4. Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen von Enfortumab vedotin

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung*
Hautreaktionen	Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (toxische epidermale Nekrolyse, TEN) oder bullöse Läsionen	Sofort unterbrechen und an einen Facharzt überweisen.
	Bestätigte(s) SJS oder TEN; Grad 4 oder rezidivierend Grad 3	Dauerhaft absetzen.
	Grad 2, sich verschlechternd Grad 2, mit Fieber Grad 3	• Unterbrechung bis Grad ≤ 1. • Überweisung an einen Facharzt soll in Erwägung gezogen werden. • Wiederaufnahme in der gleichen Dosisstufe oder Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht ziehen (siehe Tabelle 3).
Hyperglykämie	Glucose im Blut > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	• Unterbrechung bis die erhöhte Glucose im Blut auf $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) gesunken ist. • Wiederaufnahme der Behandlung in der gleichen Dosisstufe.
Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	Grad 2	• Unterbrechung bis Grad ≤ 1, dann Wiederaufnahme mit der gleichen Dosis oder Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht ziehen (siehe Tabelle 3).
	Grad ≥ 3	Dauerhaft absetzen.
Periphere Neuropathie	Grad 2	• Unterbrechen bis Grad ≤ 1. • Beim ersten Auftreten die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen. • Bei einem Wiederauftreten die Behandlung unterbrechen bis Grad ≤ 1, dann Wiederaufnahme der Behandlung, reduziert um eine Dosisstufe (siehe Tabelle 3).
	Grad ≥ 3	Dauerhaft absetzen.

* Die Toxizität wurde gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse des nationalen Krebsinstituts der USA, Version 5.0, NCI CTCAE v5.0) eingestuft, wobei Grad 1 leicht, Grad 2 moderat, Grad 3 schwer und Grad 4 lebensbedrohlich bedeutet.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter [Kreatininclearance (KrCL) $> 60 - 90$ ml/min], moderater (KrCL $30 - 60$ ml/min) oder schwerer (KrCL $15 - < 30$ ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (KrCL < 15 ml/min) wurde Enfortumab vedotin nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [Gesamtbilirubin von 1 bis $1,5 \times$ obere Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und beliebigem Aspartat-Aminotransferase(AST)-Wert oder Gesamtbilirubin $\leq$ ULN und AST $>$ ULN] ist keine Dosisanpassung erforderlich. Enfortumab vedotin wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit moderater und schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Es wird erwartet, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition gegenüber MMAE (die zytotoxische Substanz) erhöht; daher sollen die Patienten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Aufgrund der spärlichen Datenlage bei Patienten mit moderater und schwerer Leberfunktionsstörung kann keine spezifische Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom und MIBC keine relevante Anwendung von Enfortumab vedotin bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Padcev ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die empfohlene Dosis muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden. Enfortumab vedotin darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hautreaktionen

Hautreaktionen werden mit Enfortumab vedotin als Folge der Bindung von Enfortumab vedotin an das in der Haut exprimierte Nectin-4 in Verbindung gebracht. Fieber oder grippeähnliche Symptome können das erste Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein. Wenn dies auftritt, sollen die Patienten beobachtet werden.

Leichte bis moderate Hautreaktionen, vorwiegend makulo-papulöser Ausschlag, wurden mit Enfortumab vedotin berichtet. Die Inzidenzrate für Hautreaktionen war höher, wenn Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wurde im Vergleich zu Enfortumab vedotin als Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8). Schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Epidermolysis acuta toxica (toxische epidermale Nekrolyse, TEN), mit tödlichem Ausgang sind ebenfalls bei Patienten aufgetreten, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden, vorwiegend während des ersten Behandlungszyklus.

Die Patienten sollen beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei leichten bis moderaten Hautreaktionen kann eine geeignete Behandlung, wie z. B. topische Kortikosteroide und Antihistaminika, erwogen werden. Bei Verdacht auf SJS oder TEN, oder im Falle von beginnenden bullösen Hautläsionen, unterbrechen Sie die Behandlung sofort und überweisen Sie an einen Facharzt. Eine histologische Bestätigung, einschließlich der Erwägung von mehreren Biopsien, ist für die Früherkennung entscheidend, da Diagnose und Intervention die Prognose verbessern können. Setzen Sie Padcev bei bestätigtem SJS oder TEN, Grad-4- oder wiederkehrenden Grad-3-Hautreaktionen dauerhaft ab. Bei sich verschlechternden Grad-2-Hautreaktionen, Grad-2-Hautreaktionen mit Fieber oder bei Grad-3-Hautreaktionen soll die Behandlung unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 erreicht ist und eine Überweisung an einen Facharzt in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung soll in der gleichen Dosisstufe wieder aufgenommen oder eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Pneumonitis/ILD

Bei Patienten, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden, traten Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Pneumonitis/ILD auf. Die Inzidenzrate für Pneumonitis/ILD, einschließlich schwerer Ereignisse, war höher, wenn Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wurde im Vergleich zu Enfortumab vedotin als Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachen Sie die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Pneumonitis/ILD hinweisen können, wie z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate in radiologischen Untersuchungen. Bei Ereignissen des Grades ≥ 2 sollen Kortikosteroide verabreicht werden (z. B. eine Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent und anschließendes Ausschleichen).

Unterbrechen Sie die Behandlung mit Padcev bei vorliegender Grad-2-Pneumonitis/-ILD und ziehen Sie eine Dosisreduktion in Betracht. Setzen Sie Padcev bei Grad- ≥ 3 -Pneumonitis/-ILD dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Hyperglykämie und diabetische Ketoazidose, einschließlich tödlicher Ereignisse, traten bei Patienten mit und ohne vorbestehenden Diabetes mellitus auf, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Hyperglykämie trat häufiger bei Patienten mit vorbestehender Hyperglykämie oder einem hohen *Body-Mass-Index* ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) auf. Patienten mit einem Ausgangs-Hämoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8 \%$ wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Der Glucosespiegel im Blut soll bei Patienten mit Diabetes mellitus oder dem Risiko für Diabetes mellitus oder Hyperglykämie vor Verabreichung der Dosis und regelmäßig im Behandlungsverlauf je nach klinischen Erfordernissen kontrolliert werden. Wenn die Glucose im Blut auf $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$) erhöht ist, soll Padcev pausiert werden, bis die Glucose im Blut $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) beträgt, und es soll entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger

Schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder Pneumonie (einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang) und Infektionen durch opportunistische Erreger wie z.B. Pilzinfektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit Padcev behandelt wurden. Die Patienten sollen während der Behandlung sorgfältig auf das Auftreten von möglichen schwerwiegenden Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger überwacht werden.

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie, vorwiegend periphere sensorische Neuropathie, ist unter Enfortumab vedotin einschließlich Reaktionen vom Grad ≥ 3 aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit vorbestehender peripherer Neuropathie Grad ≥ 2 wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Die Patienten sollen auf Symptome einer neuen oder sich verschlimmernden peripheren Neuropathie überwacht werden, da bei diesen Patienten eine Verzögerung, Dosisreduktion oder ein Absetzen von Enfortumab vedotin erforderlich sein könnte (siehe Tabelle 3). Padcev soll bei peripherer Neuropathie Grad ≥ 3 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Augenerkrankungen

Bei Patienten, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden, traten Augenerkrankungen, vorwiegend trockenes Auge, auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Augenerkrankungen überwacht werden. Ziehen Sie künstliche Tränenflüssigkeit zur Prophylaxe des trockenen Auges und eine Überweisung zur augenärztlichen Untersuchung in Betracht, wenn die okulären Symptome nicht abklingen oder sich verschlimmern.

Extravasat an der Infusionsstelle

Haut- und Weichteilverletzungen wurden nach der Verabreichung von Enfortumab vedotin beobachtet, wenn ein Extravasat auftrat (siehe Abschnitt 4.8). Stellen Sie einen guten venösen Zugang sicher, bevor Sie mit Padcev beginnen, und achten Sie während der Verabreichung auf ein mögliches Extravasat an der Infusionsstelle. Wenn ein Extravasat auftritt, stoppen Sie die Infusion und achten Sie auf Nebenwirkungen.

Embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung

Schwangere Frauen sollen über das mögliche Risiko für einen Fetus informiert werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter soll geraten werden, innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Enfortumab vedotin einen Schwangerschaftstest durchzuführen und während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern, die mit Enfortumab vedotin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Padcev kein Kind zu zeugen.

Informationspaket für Patienten

Der Verschreiber muss die Risiken der Therapie mit Padcev mit dem Patienten besprechen, einschließlich der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Mit jeder Verschreibung sollen den Patienten die Gebrauchsinformation für Patienten und die Patientenkarte ausgehändigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Enfortumab vedotin durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin und Arzneimitteln, die über CYP3A4 (Substrate) metabolisiert werden, birgt kein klinisch relevantes Risiko einer Induktion pharmakokinetischer Interaktionen (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Enfortumab vedotin

CYP3A4-Inhibitoren, -Substrate oder -Induktoren

Eine physiologisch-basierte pharmakokinetische Modellierung (PBPK) hat ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin mit Ketoconazol (einem kombinierten P-Glykoprotein[P-gp]- und starken CYP3A-Inhibitor) voraussichtlich die $C_{\max}$ des unkonjugierten MMAE und die *Area under the curve*(AUC)-Exposition in geringem Maße erhöht, wobei sich die Antikörper-Wirkstoff-Konjugat(*antibody drug conjugate*, ADC)-Exposition nicht ändert. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) sollen engmaschiger auf Anzeichen für Toxizitäten überwacht werden.

Unkonjugiertes MMAE wird voraussichtlich nicht die AUC von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind (z. B. Midazolam), verändern.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) können möglicherweise die Exposition von unkonjugiertem MMAE mit moderatem Effekt verringern (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ein Schwangerschaftstest wird für Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung empfohlen. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sollen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine

wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern, die mit Enfortumab vedotin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Padcev kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Padcev kann, basierend auf Erkenntnissen aus Tierversuchen, bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fetus schädigen. Studien zur Embryo-fetalen-Entwicklung an weiblichen Ratten haben gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von Enfortumab vedotin zu einer verminderten Anzahl lebensfähiger Feten, einer reduzierten Wurfgröße und vermehrten frühen Resorptionen führte (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Padcev während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enfortumab vedotin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Padcev und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bei Ratten führte eine wiederholte Verabreichung von Enfortumab vedotin zu Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. MMAE hat aneugene Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einfrieren und lagern zu lassen. Es liegen keine Daten über die Wirkung von Padcev auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Padcev hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab

Wenn Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wird, ziehen Sie die Fachinformation für Pembrolizumab zurate, bevor die Behandlung eingeleitet wird.

Muskelinvasives Blasenkarzinom

Die Sicherheit von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde bei 167 Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg in Kombination mit Pembrolizumab in einer Phase-3-Studie (EV-303) erhielten (siehe Tabelle 5). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 6,3 Monaten (Bereich: 0,03 bis 19,7 Monate) gegenüber der Kombination von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab exponiert. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Enfortumab vedotin allein betrug 5,5 Monate (Bereich: 0,03 bis 14,1 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab waren Pruritus (47,3 %), Alopezie (34,7 %), Diarrhö (34,1 %), Ermüdung/Fatigue (32,3 %), Anämie

(30,5 %), verminderter Appetit (28,1 %), Dysgeusie (28,1 %), Übelkeit (25,7 %), Ausschlag (25,1 %), erhöhte Aspartataminotransferase (24 %), erniedrigtes Gewicht (19,8 %), erhöhte Alaninaminotransferase (19,2 %), makulo-papulöser Ausschlag (16,2 %), trockene Haut (15 %), Hypothyreose (14,4 %), periphere sensorische Neuropathie (13,8 %), Hyperglykämie (12,6 %) und periphere Neuropathie (10,2 %).

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (≥ 2 %) war Diarrhö (2,4 %). Einundvierzig Prozent der Patienten setzten Enfortumab vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigste Nebenwirkung (≥ 2 %), die zum Absetzen führte, war periphere sensorische Neuropathie (2,4 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung von Enfortumab vedotin führten, traten bei 44 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren Diarrhö (4,2 %), Ausschlag (4,2 %), Neutropenie (3,6 %), Ermüdung/Fatigue (3 %), Hyperglykämie (3 %) und Pruritus (2,4 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Enfortumab vedotin führten, traten bei 17 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisreduktion führten, waren Ausschlag (2,4 %) und erniedrigtes Gewicht (2,4 %).

Nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom

Die Sicherheit von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde bei 564 Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg in Kombination mit Pembrolizumab in einer Phase-2-Studie (EV-103) und einer Phase-3-Studie (EV-302) erhielten (siehe Tabelle 5). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 9,4 Monaten (Bereich: 0,3 bis 34,4 Monate) gegenüber Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab exponiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab waren periphere sensorische Neuropathie (53,4 %), Pruritus (41,1 %), Ermüdung/Fatigue (40,4 %), Diarrhö (39,2 %), Alopezie (38,5 %), makulo-papulöser Ausschlag (36 %), erniedrigtes Gewicht (36 %), verminderter Appetit (33,9 %), Übelkeit (28,4 %), Anämie (25,7 %), Dysgeusie (24,3 %), trockene Haut (18,1 %), erhöhte Alaninaminotransferase (16,8 %), Hyperglykämie (16,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase (15,4 %), trockenes Auge (14,4 %), Erbrechen (13,3 %), makulöser Ausschlag (11,3 %), Hypothyreose (10,5 %) und Neutropenie (10,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 2 %) waren Diarrhö (3 %) und Pneumonitis (2,3 %). Sechsenddreißig Prozent der Patienten setzten Enfortumab vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zum Absetzen führten, waren periphere sensorische Neuropathie (12,2 %) und makulo-papulöser Ausschlag (2 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung von Enfortumab vedotin führten, traten bei 72 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren periphere sensorische Neuropathie (17 %), makulo-papulöser Ausschlag (6,9 %), Diarrhö (4,8 %), Ermüdung/Fatigue (3,7 %), Pneumonitis (3,7 %), Hyperglykämie (3,4 %), Neutropenie (3,2 %), erhöhte Alaninaminotransferase (3 %), Pruritus (2,3 %) und Anämie (2 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Enfortumab vedotin führten, traten bei 42,4 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisreduktion führten, waren

periphere sensorische Neuropathie (9,9 %), makulo-papulöser Ausschlag (6,4 %), Ermüdung/Fatigue (3,2 %), Diarrhö (2,3 %) und Neutropenie (2,1 %).

Enfortumab vedotin als Monotherapie

Die Sicherheit von Enfortumab vedotin als Monotherapie wurde bei 793 Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg in zwei Phase-1-Studien (EV-101 und EV-102), drei Phase-2-Studien (EV-103, EV-201 und EV-203) und einer Phase-3-Studie (EV-301) erhielten (siehe Tabelle 5). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 4,7 Monaten (Bereich: 0,3 bis 55,7 Monate) gegenüber Enfortumab vedotin exponiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab vedotin waren Alopezie (47,7 %), verminderter Appetit (47,2 %), Ermüdung/Fatigue (46,8 %), Diarrhö (39,1 %), periphere sensorische Neuropathie (38,5 %), Übelkeit (37,8 %), Pruritus (33,4 %), Dysgeusie (30,4 %), Anämie (29,1 %), erniedrigtes Gewicht (25,2 %), makulo-papulöser Ausschlag (23,6 %), trockene Haut (21,8 %), Erbrechen (18,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase (17 %), Hyperglykämie (14,9 %), trockenes Auge (12,7 %), erhöhte Alaninaminotransferase (12,7 %) und Ausschlag (11,6 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 2 %) waren Diarrhö (2,1 %) und Hyperglykämie (2,1 %). Einundzwanzig Prozent der Patienten setzten Enfortumab vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigste Nebenwirkung (≥ 2 %), die zum Absetzen der Dosis führte, war periphere sensorische Neuropathie (4,8 %). Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 62 % der Patienten auf; die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren periphere sensorische Neuropathie (14,8 %), Ermüdung/Fatigue (7,4 %), makulo-papulöser Ausschlag (4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (3,4 %), erhöhte Alaninaminotransferase (3,2 %), Anämie (3,2 %), Hyperglykämie (3,2 %), erniedrigte Neutrophilenzahl (3 %), Diarrhö (2,8 %), Ausschlag (2,4 %) und periphere motorische Neuropathie (2,1 %). Bei 38 % der Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund einer Nebenwirkung notwendig; die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisreduktion führten, waren periphere sensorische Neuropathie (10,3 %), Ermüdung/Fatigue (5,3 %), makulo-papulöser Ausschlag (4,2 %) und verminderter Appetit (2,1 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die während klinischer Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab beobachteten oder durch die Anwendung von Enfortumab vedotin nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und darin nach Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5. Nebenwirkungen bei mit Enfortumab vedotin behandelten Patienten

Häufigkeit	Monotherapie	In Kombination mit Pembrolizumab
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Harnwegsinfektion	Harnwegsinfektion
Häufig	Sepsis, Pneumonie	Sepsis, Pneumonie
Nicht bekannt ¹	Pilzinfektion	Pilzinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Anämie	Anämie
Häufig	Thrombozytopenie, Leukopenie	Thrombozytopenie, Leukopenie
Nicht bekannt ¹	Neutropenie, febrile Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl	Neutropenie, febrile Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig		Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Hyperglykämie, verminderter Appetit	Hyperglykämie, verminderter Appetit
Nicht bekannt ¹	Diabetische Ketoazidose	Diabetische Ketoazidose
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie	Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie
Häufig	Periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Gangstörung, muskuläre Schwäche	Periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Gangstörung, muskuläre Schwäche, Neurotoxizität
Gelegentlich	Demyelinisierende Polyneuropathie, Polyneuropathie, Neurotoxizität, motorische Funktionsstörung, Dysästhesie, Muskelatrophie, Neuralgie, Peroneuslähmung, Sinnesempfindungsverlust, brennendes Gefühl auf der Haut, Brennen	Dysästhesie, Polyneuropathie, Myasthenia gravis, Neuralgie, Peroneuslähmung, brennendes Gefühl auf der Haut
Augenerkrankungen		

Häufigkeit	Monotherapie	In Kombination mit Pembrolizumab
Sehr häufig	Trockenes Auge	Trockenes Auge
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Häufig	Pneumonitis/ILD ²	Pneumonitis/ILD ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie, Pruritus, Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, trockene Haut	Alopezie, Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag, trockene Haut
Häufig	Medikamentenausschlag, Exfoliation der Haut, Konjunktivitis, bullöse Dermatitis, Blasen, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Ekzem, Erythem, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Hautausschlag	Ausschlag, Exfoliation der Haut, Konjunktivitis, bullöse Dermatitis, Blasen, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Ekzem, Erythem, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Hautausschlag, Dermatitis
Gelegentlich	Generalisierte exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, makulovesikuläre Hautreaktion, Dermatitis, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Intertrigo, Hautreizung, Stauungsdermatitis, Blutblase	Medikamentenausschlag, generalisierte exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Intertrigo, Hautreizung, Stauungsdermatitis
Nicht bekannt ¹	Epidermolysis acuta toxica, Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Pigmentierungsstörung, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermalnekrose, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem	Epidermolysis acuta toxica, Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Pigmentierungsstörung, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermalnekrose, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gelegentlich		Myositis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue	Ermüdung/Fatigue
Häufig	Extravasat an der Infusionsstelle	Extravasat an der Infusionsstelle
Untersuchungen		
Sehr häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigtes Gewicht	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigtes Gewicht
Häufig		Erhöhte Lipase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		

Häufigkeit	Monotherapie	In Kombination mit Pembrolizumab
Häufig	Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion	Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion

¹Basierend auf weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung.

²Schließt ein: Akutes Atemnotsyndrom, autoimmune Lungenerkrankung, immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung, Opazität in der Lunge, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, Lungenfibrose, Lungentoxizität, pulmonale Sarkoidose und Sarkoidose.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Insgesamt wurden 159 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab vedotin nach Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von MIBC getestet. Bei 3 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 156), waren insgesamt 2 (1,3 %) nach Beginn der Studie positiv.

Insgesamt wurden 490 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab vedotin nach Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom getestet. Bei 24 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 466), waren insgesamt 14 (3 %) nach Beginn der Studie positiv.

Insgesamt wurden 697 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg als Monotherapie getestet. Bei 16 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 681), waren insgesamt 24 (3,5 %) nach Beginn der Studie positiv.

Die Inzidenz der therapiebedingten Anti-Enfortumab-vedotin-Antikörperbildung war bei Beurteilung nach Verabreichung von Enfortumab vedotin als Monotherapie und in Kombination mit Pembrolizumab konsistent.

Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit Antikörpern gegen Padcev können keine Rückschlüsse auf einen möglichen Einfluss der Immunogenität auf die Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakokinetik gezogen werden.

Hautreaktionen

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab traten bei 89 % (648) der 731 Patienten Hautreaktionen auf, und die Mehrheit dieser Hautreaktionen umfassten makulo-papulösen Ausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag und papulösen Ausschlag. Schwere (Grad 3 oder 4) Hautreaktionen traten bei 19 % (135) der Patienten auf (Grad 3: 17 %, Grad 4: 2 %). Ein tödliches Ereignis von toxisch epidermaler Nekrolyse trat bei einem Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen betrug 1,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 17,2 Monate). Von den Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 496), hatten 76 % eine vollständige Rückbildung, 16 % eine partielle Verbesserung und 8 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 24 % der

Patienten mit noch vorhandenen Hautreaktionen bei der letzten Beurteilung hatten 25 % Ereignisse des Grades ≥ 2 .

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie traten bei 57 % (452) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten Hautreaktionen auf. Schwere (Grad 3 oder 4) Hautreaktionen traten bei 14 % (108) der Patienten auf und die Mehrheit dieser Reaktionen umfasste einen makulo-papulösen Ausschlag, Stomatitis, einen erythematösen Ausschlag, einen Ausschlag oder einen Medikamentenausschlag. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen betrug 0,7 Monate (Bereich: 0,1 bis 8,2 Monate). Schwerwiegende Hautreaktionen traten bei 4,3 % (34) der Patienten auf. Von den Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 366), hatten 61 % eine vollständige Rückbildung, 24 % eine partielle Verbesserung und 15 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 39 % der Patienten mit noch vorhandenen Hautreaktionen zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung hatten 38 % Ereignisse des Grades ≥ 2 .

Pneumonitis/ILD

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab trat eine Pneumonitis/ILD bei 9,4% (69) der 731 Patienten auf. Bei 20 Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) Pneumonitis/ILD auf (Grad 3: 2,3 %, Grad 4: 0,4 %). Pneumonitis/ILD führte bei 2,1 % der Patienten zum Absetzen von Enfortumab vedotin. Bei 3 Patienten trat ein tödliches Pneumonitis-/ILD-Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Pneumonitis/ILD jeden Grades betrug 4,1 Monate (Bereich: 0,3 bis 26,2 Monate).

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat eine Pneumonitis/ILD bei 3,3 % (26) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei weniger als 1 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) Pneumonitis/ILD auf (Grad 3: 0,5 %, Grad 4: 0,3 %). Pneumonitis/ILD führte bei 0,5 % der Patienten zum Absetzen von Enfortumab vedotin. Es traten keine Todesfälle im Zusammenhang mit Pneumonitis/ILD auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Pneumonitis/ILD jeden Grades betrug 2,7 Monate (Bereich: 0,6 bis 6,0 Monate), die mediane Dauer für Pneumonitis/ILD betrug 1,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 43,0 Monate). Von den 26 Patienten, bei denen eine Pneumonitis/ILD auftrat, kam es bei 8 (30,8 %) zu einer Rückbildung der Symptome.

Hyperglykämie

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat eine Hyperglykämie (Glucose im Blut $> 13,9$ mmol/l) bei 17 % (133) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Ereignisse mit Hyperglykämie traten bei 2,5 % der Patienten auf, 7 % der Patienten entwickelten eine schwere Hyperglykämie (Grad 3 oder 4) und bei 0,3 % der Patienten traten tödliche Ereignisse auf, je ein Ereignis mit Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose. Die Inzidenz von Hyperglykämien des Grades 3 – 4 stieg durchweg bei Patienten mit höherem Body-Mass-Index und bei Patienten mit höherem Ausgangs-HbA1c. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperglykämie betrug 0,5 Monate (Bereich: 0 bis 20,3 Monate). Von den Patienten, bei denen eine Hyperglykämie auftrat und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 106), hatten 66 % eine vollständige Rückbildung, 19 % eine partielle Verbesserung und 15 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 34 % der Patienten mit noch vorhandener Hyperglykämie bei der letzten Beurteilung hatten 64 % Ereignisse des Grades ≥ 2 .

Periphere Neuropathie

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat eine periphere Neuropathie bei 53 % (422) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei 5 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) periphere Neuropathie einschließlich sensorischer und motorischer Ereignisse auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer peripheren Neuropathie des Grades ≥ 2 betrug 5 Monate (Bereich: 0,1 bis 20,2 Monate). Von den Patienten, bei denen eine Neuropathie auftrat und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 340), hatten 14 % eine vollständige Rückbildung, 46 % eine partielle Verbesserung und 41 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 86 % der Patienten mit noch vorhandener Neuropathie zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung hatten 51 % Ereignisse des Grades ≥ 2 .

Augenerkrankungen

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat während der Behandlung mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg bei 30 % der Patienten trockenes Auge auf. Die Behandlung wurde aufgrund von trockenem Auge bei 1,5 % der Patienten unterbrochen und bei 0,1 % der Patienten dauerhaft abgebrochen. Nur bei 3 Patienten (0,4 %) trat ein schweres trockenes Auge (Grad 3) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des trockenen Auges betrug 1,7 Monate (Bereich: 0 bis 30,6 Monate).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde bei 202 Patienten < 65 Jahren und 529 Patienten ≥ 65 Jahren untersucht. Generell war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren höher als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren, insbesondere bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (58,8 % bzw. 40,1 %) und Ereignissen des Grades ≥ 3 (79,8 % bzw. 65,3 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosis mit Enfortumab vedotin. Im Falle einer Überdosis soll der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3,6 Tagen (ADC) und 2,6 Tagen (MMAE) durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX13

Wirkmechanismus

Enfortumab vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody drug conjugate*, ADC), das auf Nectin-4 abzielt, ein Adhäsionsprotein, das sich auf der Oberfläche von Urothelkarzinomzellen befindet. Es besteht aus einem vollständig humanen IgG1-kappa-Antikörper, der über einen Protease-spaltbaren Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-Linker mit der Mikrotubuli-hemmenden Substanz MMAE konjugiert ist. Nicht-klinische Daten deuten darauf hin, dass die antineoplastische Aktivität von Enfortumab vedotin auf die Bindung des ADC an Nectin-4-exprimierende Zellen, gefolgt von der Internalisierung des ADC-Nectin-4-Komplexes und der Freisetzung von MMAE durch proteolytische Spaltung, zurückzuführen ist. Die Freisetzung von MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle und führt in der Folge zum Zellzyklus-Stillstand, zur Apoptose sowie zum immunogenen Zelltod. MMAE, das von Enfortumab-vedotin-Zielzellen freigesetzt wird, kann in nahegelegene, schwach Nectin-4-exprimierende Zellen diffundieren, was zu einem zytotoxischen Zelltod führt. Die Kombination von Enfortumab vedotin mit PD-1-Inhibitoren führt zu einer verbesserten Antitumoraktivität, was durch die komplementären Mechanismen der MMAE-induzierten Zytotoxizität und Induktion des immunogenen Zelltods sowie der Hochregulierung der Immunfunktion durch PD-1-Inhibition zu erklären ist.

Herz-Elektrophysiologie

Ausweislich der EKG-Daten aus einer Studie an Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zeigte Enfortumab vedotin in der empfohlenen Dosis von 1,25 mg/kg keinerlei klinisch relevante Verlängerung des mittleren QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die für Cisplatin nicht infrage kommen

EV-303 (KEYNOTE-905)

Die Wirksamkeit von Padcev in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie (*radical cystectomy*, RC) als adjuvante Behandlung wurde in der Studie EV-303 (KEYNOTE-905) untersucht, einer offenen, randomisierten Phase 3, multizentrischen Studie, die Patienten einschloss, die neoadjuvant und adjuvant Enfortumab vedotin mit Pembrolizumab gegenüber einer RC und pelvinen Lymphknotendisektion (*pelvic lymph node dissection*, PLND) erhalten hatten. Die Haupteinschlusskriterien waren ein zuvor unbehandeltes MIBC (cT2-T4aN0M0 oder cT1-T4aN1M0) bei Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet waren oder diese ablehnten und die für eine RC und PLND unabhängig vom PD-L1-Status geeignet waren. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb von 2 Jahren vor der Behandlung benötigten, oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderlich machte, waren ungeeignet.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder neoadjuvant und adjuvant Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab, neoadjuvant und adjuvant Pembrolizumab als Monotherapie oder RC und PLND allein. Die Hypothesenprüfung wurde aktualisiert, um den Vergleich des Arms mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber dem Arm mit RC und PLND allein für das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*,

EFS) zu priorisieren. Daher wurde die Randomisierung des Arms mit Pembrolizumab-Monotherapie vorzeitig abgebrochen. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf dem Vergleich zwischen den folgenden Behandlungsarmen:

- Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (n = 170): Neoadjuvant Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und Tag 8 und neoadjuvant Pembrolizumab 200 mg über 30 Minuten an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus (21-tägig) für 3 Zyklen. Im Anschluss an die RC und PLND adjuvant Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg über 30 Minuten an Tag 1 und Tag 8 jedes 3-wöchigen Zyklus (21-tägig) für 6 Zyklen und adjuvant Pembrolizumab 200 mg über 30 Minuten an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus (21-tägig) für 14 Zyklen.
- RC und PLND allein (n = 174).

Die Behandlung wurde bis zum Abschluss der Behandlung, bis zur Progression der Erkrankung, die eine RC und eine PLND ausschließt, bis zur Nichtdurchführung oder Ablehnung einer RC und PLND, bis zum Rezidiv der Erkrankung in der adjuvanten Phase oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte zu Beginn der Studie, innerhalb von 5 Wochen vor der RC und PLND und 6 Wochen nach der Operation. Im Anschluss an die RC und PLND wurde die Beurteilung des Tumorstatus bis zu 2 Jahre lang alle 12 Wochen und danach alle 24 Wochen durchgeführt. Die Randomisierung wurde nach Tumorstatus (T2N0 gegenüber T3/T4aN0 gegenüber T1-T4aN1), nach Cisplatin-Eignung (Cisplatin-ungeeignet gegenüber Cisplatin-geeignet, jedoch abgelehnt) und nach geografischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika gegenüber Europäischer Union gegenüber dem Rest der Welt) stratifiziert.

Das mediane Alter betrug 73 Jahre (Bereich: 46 bis 87 Jahre), 78 % waren männlich und 22 % waren weiblich. Die Patienten hatten zu Beginn der Studie einen *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Performance-Status von 0–1 (86 %) oder 2 (14 %). Siebenundvierzig Prozent hatten einen CPS von ≥ 10 und 52 % einen CPS von < 10 . Achtzehn Prozent hatten T2N0, 77 % T3/T4aN0 und 5 % T1-T4aN1. Bei 41% der Patienten betrug die Kreatinin-Clearance zu Beginn der Studie jeweils ≥ 60 ml/min, bei 59 % jeweils < 60 ml/min, aber ≥ 30 ml/min und bei 0,3 % jeweils < 30 ml/min. Einundneunzig Prozent der Patienten hatten ein histologisch bestätigtes Urothelkarzinom, 4 % hatten ein Urothelkarzinom mit Plattenepithel-Differenzierung, 3 % hatten ein Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung und 2 % hatten ein Urothelkarzinom mit anderen histologischen Varianten.

In der Gesamtpopulation unterzogen sich 149 (88 %) der Patienten des Arms mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab und 156 (90 %) der Patienten des Arms mit RC und PLND allein der RC und PLND. Von den mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab behandelten Patienten begannen 100 Patienten die adjuvante Behandlung und 43 Patienten schlossen alle geplanten Zyklen ab.

Der Messwert für das primäre Wirksamkeitsergebnis war das EFS gemäß Beurteilung durch verblindete unabhängige zentrale Bewertung (*blinded independent central review*, BICR). Die Messwerte für die sekundären Wirksamkeitsergebnisse waren das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die Rate des pathologischen Komplettansprechens (*pathological complete response*, pCR) gemäß Beurteilung durch verblindete unabhängige pathologische Bewertung (BIPR).

Die Studie zeigte statistisch signifikante Verbesserungen des EFS, OS und pCR bei Patienten, die neoadjuvant und adjuvant mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab behandelt

wurden im Vergleich zu RC und PLND allein. Die mediane Nachbeobachtungszeit für diese Studie betrug 18,5 Monate (Bereich: 0,6 bis 53,7 Monate).

Tabelle 6, Abbildungen 1 und 2 fassen die Wirksamkeitsergebnisse für EV-303 zusammen.

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse in EV-303

Endpunkt	Padcev + Pembrolizumab n = 170	RC + PLND allein n = 174
Ereignisfreies Überleben ^a		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	48 (28,2)	95 (54,6)
Median in Monaten (95-%-KI) ^b	NR (37,3; NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Hazard Ratio ^c (95-%-KI)	0,40 (0,28; 0,57)	
1-seitiger p-Wert ^d	< 0,0001	
Gesamtüberleben		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	38 (22,4)	68 (39,1)
Median in Monaten (95-%-KI) ^b	NR (NR, NR)	41,7 (31,8; NR)
Hazard Ratio ^c (95-%-KI)	0,50 (0,33; 0,74)	
1-seitiger p-Wert ^d	0,0002	
Pathologisches Komplettansprechen		
Anzahl der Patienten mit pCR	97	15
pCR-Rate (%) (95-%-KI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Behandlungsdifferenz, % Schätzung (95-%-KI) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
1-seitiger p-Wert ^e	< 0,000001	

NR = Nicht erreicht (*not reached*)

- EFS ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Radiografische Progression der Erkrankung, die eine Operation mit kurativer Intention gemäß BICR vor RC + PLND ausschließt; Nichtdurchführung der Operation bei Teilnehmern mit muskelinvasiver Resterkrankung und/oder beliebiger, radiografisch nachweisbarer Erkrankung; Nennenswerte verbleibende Resterkrankung zum Zeitpunkt der Operation (Chirurg kann die Operation mit kurativer Intention aufgrund nicht resezierbarem Tumor oder neu entdeckter metastasierter Erkrankung nicht abschließen); Lokal- oder Fernrezidiv nach RC + PLND, beurteilt durch BICR anhand von CT oder MRT und/oder Biopsie – Ist eine Biopsie aus Gründen der Patientensicherheit nicht möglich, reicht CT/MRT allein aus; Tod beliebiger Ursache.
- Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.
- Basierend auf stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit der Efron-Methode zum *tie handling* mit der Behandlung als Kovariate.
- Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.
- Basierend auf der stratifizierten Miettnen- und Nurminen-Methode.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Plot des ereignisfreien Überlebens, EV-303

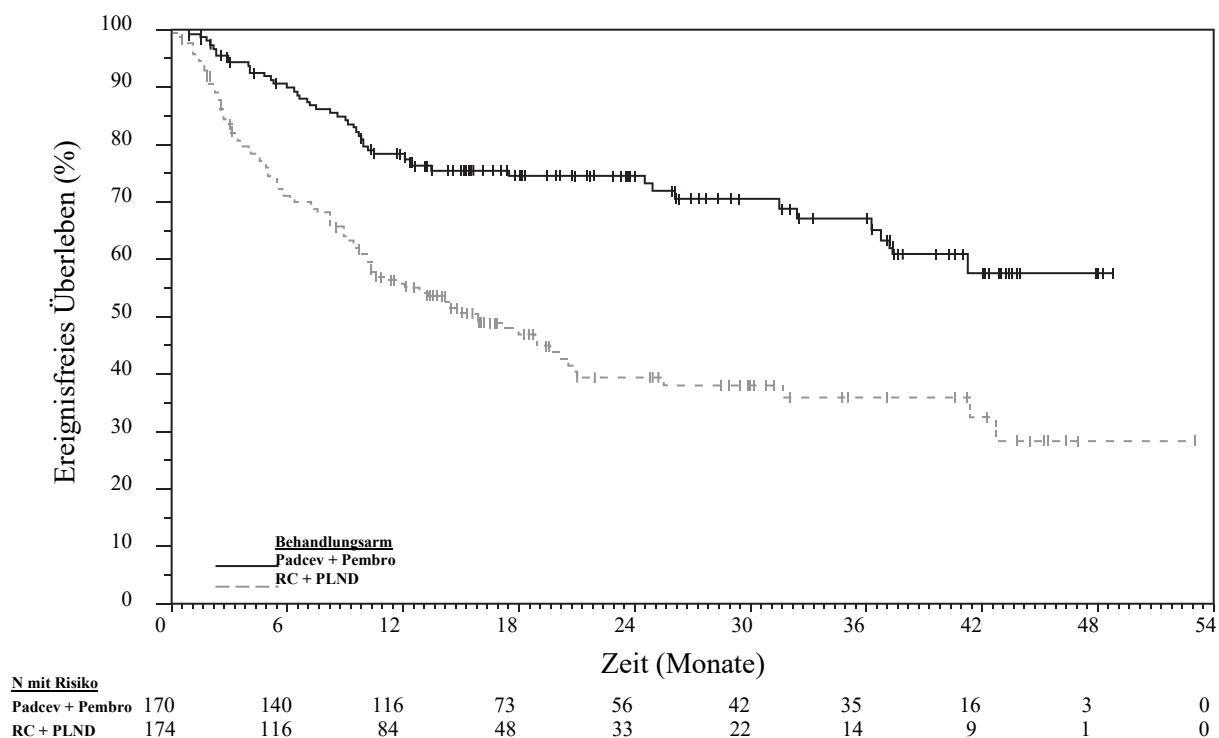
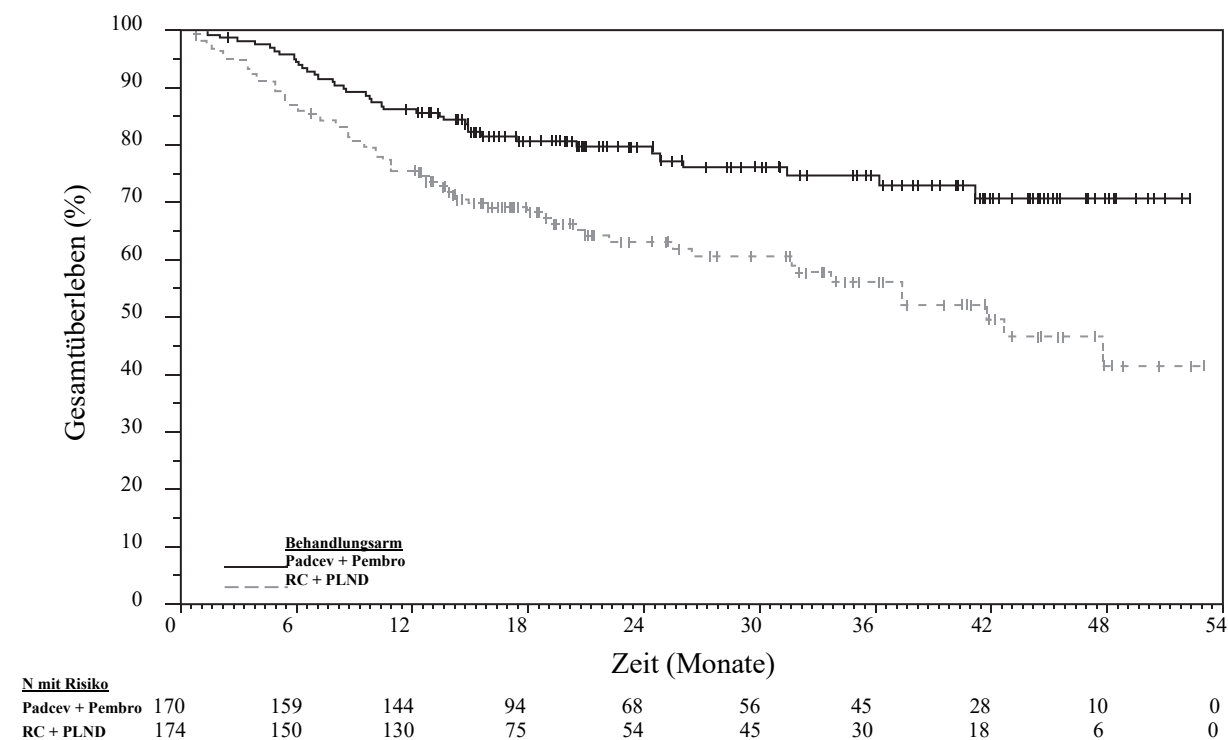


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens, EV-303



Nicht vorbehandeltes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Die Wirksamkeit von Padcev in Kombination mit Pembrolizumab wurde in der Studie EV-302 (KEYNOTE-A39) untersucht, einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie, die 886 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom einschloss, die zuvor nicht mit einer systemischen Therapie für eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung behandelt wurden. Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, sowie Patienten, die nach einer Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden in die Studie aufgenommen, wenn das Rezidiv > 12 Monate vor dem Abschluss der Therapie auftrat. Patienten wurden als Cisplatin-ungeeignet eingestuft, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 30 und 59 ml/min, ECOG Performance-Status von ≥ 2 , Hörverlust Grad ≥ 2 oder Herzinsuffizienz gemäß *New York Heart Association* (NYHA) Klasse III.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (Arm A) oder Gemcitabin und eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) (Arm B). Die Patienten in Arm A erhielten Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus, gefolgt von Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus ca. 30 Minuten nach Enfortumab vedotin. Die Patienten in Arm B erhielten Gemcitabin 1.000 mg/m² an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus mit Cisplatin 70 mg/m² oder Carboplatin (AUC = 4,5 oder 5 mg/ml/min entsprechend lokaler Richtlinien) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Abschluss der Höchstzahl an Behandlungszyklen (Chemotherapie: 6 Zyklen, Pembrolizumab: 35 Zyklen, Enfortumab vedotin: keine Höchstzahl festgelegt) fortgesetzt.

Patienten, die randomisiert dem Arm mit Gemcitabin und platinhaltiger Chemotherapie zugewiesen wurden, konnten eine Erhaltungsimmuntherapie erhalten (z. B. Avelumab). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet vs. ungeeignet), PD-L1-Expression (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden). Die PD-L1-Expression basierte auf dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie aktive Metastasen des Zentralnervensystems, eine anhaltende sensorische oder motorische Neuropathie $\geq$ Grad 2, einen unkontrollierten Diabetes, definiert als HbA1c ≥ 8 % oder HbA1c ≥ 7 % mit begleitenden Diabetes-Symptomen, eine Autoimmunerkrankung oder eine Erkrankung, die Immunsuppression erforderte, oder Pneumonitis oder andere Formen von interstitieller Lungenerkrankung hatten.

Das mediane Alter betrug 69 Jahre (Bereich: 22 bis 91 Jahre), 77 % waren männlich, und die meisten Patienten waren weiß (67 %) oder asiatisch (22 %). Alle Patienten hatten zu Beginn der Studie einen ECOG Performance-Status von 0 (49 %), 1 (47 %) oder 2 (3 %). Siebenundvierzig Prozent der Patienten hatten einen dokumentierten Ausgangs-HbA1c von < 5,7 %. Zu Beginn der Studie hatten 95 % der Patienten ein metastasiertes Urothelkarzinom und 5 % der Patienten ein nicht resezierbares Urothelkarzinom. Zweiundsiebzig Prozent der Patienten hatten zu Beginn der Studie viszerale Metastasen, darunter 22 % mit Lebermetastasen. Fünfundachtzig Prozent der Patienten hatten ein histologisch bestätigtes Urothelkarzinom (UC), 6 % eine gemischte plattenepitheliale UC-Differenzierung und 2 % eine gemischte UC-Differenzierung andere histologische Varianten.

Sechszwanzig Prozent der Patienten waren Cisplatin-ungeeignet, und 54 % waren zum Zeitpunkt der Randomisierung Cisplatin-geeignet. Von den 877 getesteten Patienten, deren Gewebe auf PD-L1-Expression untersuchbar war, hatten 58 % Tumore, die PD-L1 mit einem CPS von ≥ 10 exprimierten und 42 % Tumore, die PD-L1 mit einem CPS < 10 exprimierten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,3 Monate (Bereich: 0,3 bis 37,2 Monate).

Die Messwerte für die primären Wirksamkeitsergebnisse waren das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS) gemäß Beurteilung durch verblindete unabhängige zentrale Bewertung (*blinded independent central review*, BICR) auf Basis von RECIST v1.1. Der Messwert für die sekundären Wirksamkeitsergebnisse war die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) gemäß Beurteilung durch BICR auf Basis von RECIST v1.1.

Die Studie zeigte statistisch signifikante Verbesserungen des OS, des PFS und der ORR bei Patienten, die randomisiert mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab behandelt wurden im Vergleich zu Gemcitabin und platinhaltiger Chemotherapie.

Tabelle 7, Abbildungen 3 und 4 fassen die Wirksamkeitsergebnisse für EV-302 zusammen.

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse in EV-302

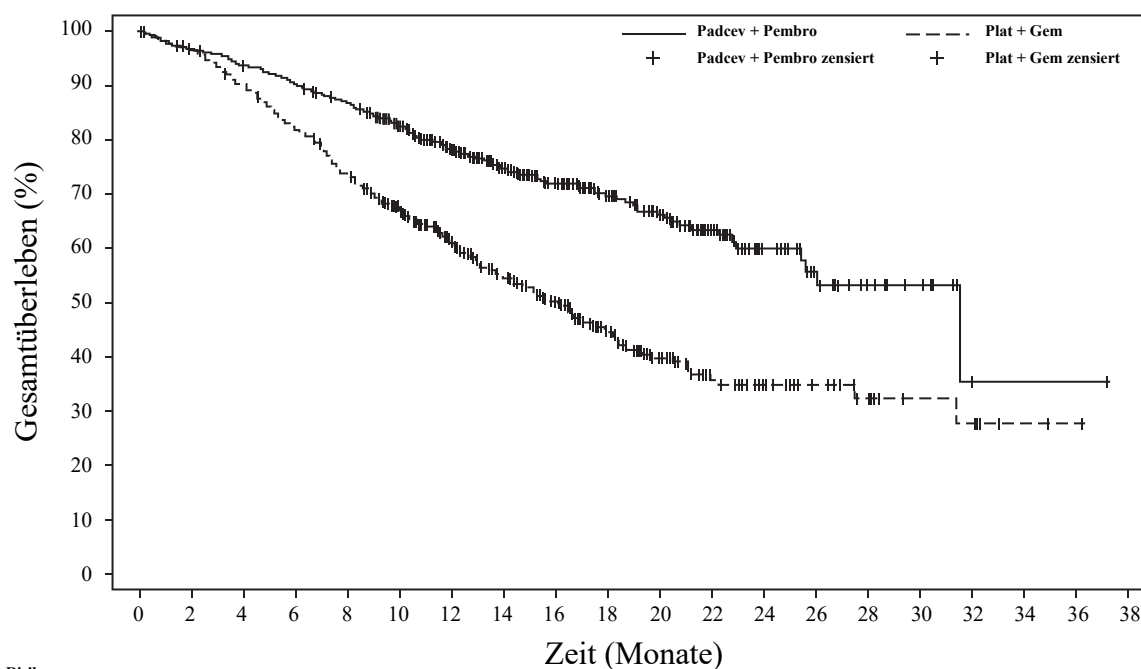
Endpunkt	Padcev + Pembrolizumab n = 442	Gemcitabin + Platin n = 444
Gesamtüberleben		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	133 (30,1)	226 (50,9)
Median in Monaten (95-%-KI) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazard Ratio ^b (95-%-KI)	0,468 (0,376; 0,582)	
2-seitiger p-Wert ^c	< 0,00001	
Progressionsfreies Überleben^d		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	223 (50,5)	307 (69,1)
Median in Monaten (95-%-KI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazard Ratio ^b (95-%-KI)	0,450 (0,377; 0,538)	
2-seitiger p-Wert ^c	< 0,00001	
Objektive Ansprechrate (CR + PR)^{d, f}		
Bestätigte ORR (%) (95-%-KI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
2-seitiger p-Wert ^g	< 0,00001	
Dauer des Ansprechens^{d, f}		
Median in Monaten (95-%-KI) ^a	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NR = Nicht erreicht (*not reached*)

- Basierend auf der komplementären Log-Log-Transformationsmethode (Collett, 1994).
- Basierend auf stratifiziertem Cox-Hazard-Ratio-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 favorisiert den Arm mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab.
- Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.
- Bewertet durch BICR mittels RECIST v1.1.
- Basierend auf der Clopper-Pearson-Methode (Clopper, 1934).

- f. Schließt nur Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie ein (n = 437 für Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab, n = 441 für Gemcitabin plus Platin). Die Dauer des Ansprechens wurde bei Respondern geschätzt.
- g. Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach PD-L1-Expression, Cisplatin-Eignung und Lebermetastasen.

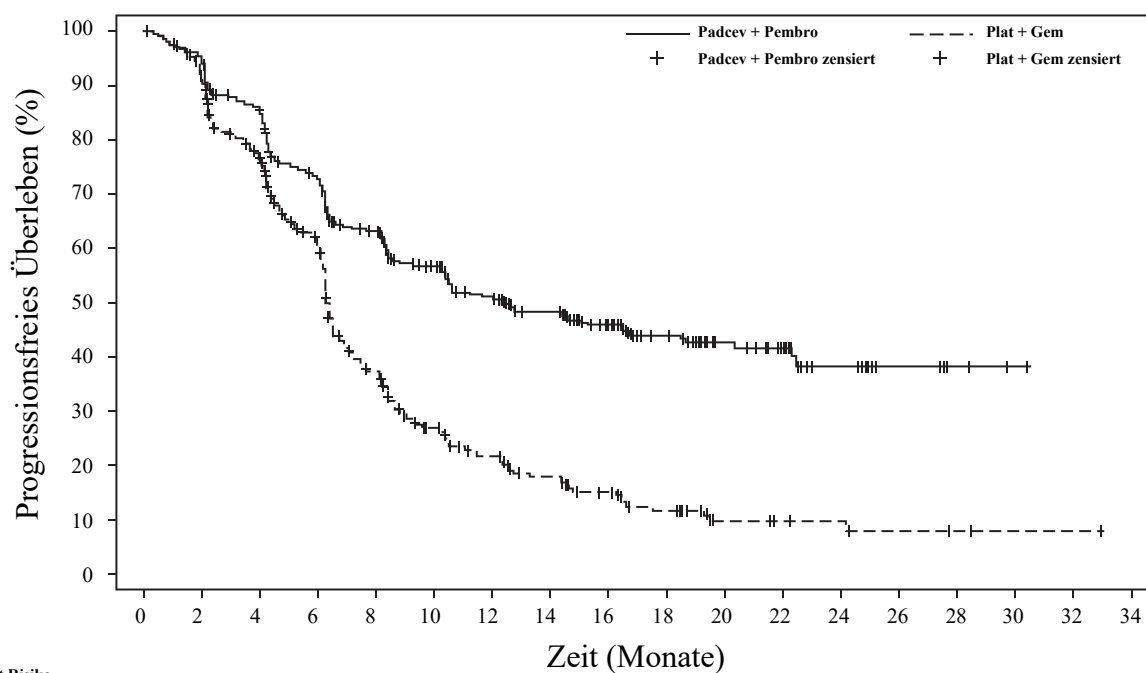
Abbildung 3. Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens, EV-302



N mit Risiko

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

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens, EV-302



N mit Risiko

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

EV-301

Die Wirksamkeit von Padcev als Monotherapie wurde in der Studie EV-301 untersucht, einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie, die 608 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom einschloss, die zuvor mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem *Programmed Death Receptor-1*(PD-1)- oder *Programmed Death Ligand-1*(PD-L1)-Inhibitor behandelt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Sekundäre Endpunkte schlossen das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) und die objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) ein [PFS und ORR wurden durch die Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST v1.1 bewertet]. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus oder eine der folgenden Chemotherapien nach Ermessen des Prüfarztes: Docetaxel 75 mg/m² (38 %), Paclitaxel 175 mg/m² (36 %) oder Vinflunin 320 mg/m² (25 %) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie aktive Metastasen des Zentralnervensystems, eine anhaltende sensorische oder motorische Neuropathie $\geq$ Grad 2, eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV 1 oder 2) in der Vorgeschichte, eine aktive Hepatitis B oder C oder einen unkontrollierten Diabetes, definiert als HbA1c $\geq$ 8 % oder HbA1c $\geq$ 7 % mit begleitenden Diabetes-Symptomen, hatten.

Das mediane Alter betrug 68 Jahre (Bereich: 30 bis 88 Jahre), 77 % waren männlich, und die meisten Patienten waren weiß (52 %) oder asiatisch (33 %). Alle Patienten hatten zu Beginn einen ECOG Performance-Status von 0 (40 %) oder 1 (60 %). Fünfundneunzig Prozent (95 %) der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung und 5 % eine lokal fortgeschrittene Erkrankung. Achtzig Prozent der Patienten hatten viszerale Metastasen, darunter 31 % mit Lebermetastasen. Sechundsiebzig Prozent der Patienten hatten ein histologisch bestätigtes Urothelkarzinom/Übergangszellkarzinom (*transitional cell carcinoma*, TCC), 14 % einen gemischten Zelltyp und etwa 10 % hatten andere histologische Varianten. Insgesamt 76 (13 %) Patienten hatten $\geq$ 3 Linien einer vorherigen systemischen Therapie erhalten. Zweiundfünfzig Prozent (314) der Patienten hatten einen vorherigen PD-1-Inhibitor, 47 % (284) hatten einen vorherigen PD-L1-Inhibitor und weitere 1 % (9) der Patienten hatten sowohl PD-1- als auch PD-L1-Inhibitoren erhalten. Nur 18 % (111) der Patienten hatten ein Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Dreiundsechzig Prozent (383) der Patienten hatten zuvor eine Cisplatin-basierte Therapie erhalten, 26 % (159) hatten zuvor eine Carboplatin-basierte Therapie erhalten und weitere 11 % (65) hatten sowohl eine Cisplatin- als auch eine Carboplatin-basierte Therapie erhalten.

Tabelle 8 fasst die Wirksamkeitsergebnisse für die Studie EV-301, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,1 Monaten (95-%-KI: 10,6 bis 11,6), zusammen.

Tabelle 8. Wirksamkeitsergebnisse in EV-301

Endpunkt	Padcev n = 301	Chemotherapie n = 307
Gesamtüberleben		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	134 (44,5)	167 (54,4)
Median in Monaten (95-%-KI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,702 (0,556; 0,886)	
1-seitiger p-Wert	0,00142 ^a	
Progressionsfreies Überleben^b		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	201 (66,8)	231 (75,2)
Median in Monaten (95-%-KI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1-seitiger p-Wert	< 0,00001 ^c	
Objektive Ansprechrates (complete response [CR] + partial response [PR])^b		
ORR (%) (95-%-KI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-seitiger p-Wert	< 0,001 ^d	
Vollständige Ansprechrates (%)	4,9	2,7
Partielle Ansprechrates (%)	35,8	15,2
Dauer des Ansprechens bei Respondern		
Median in Monaten (95-%-KI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

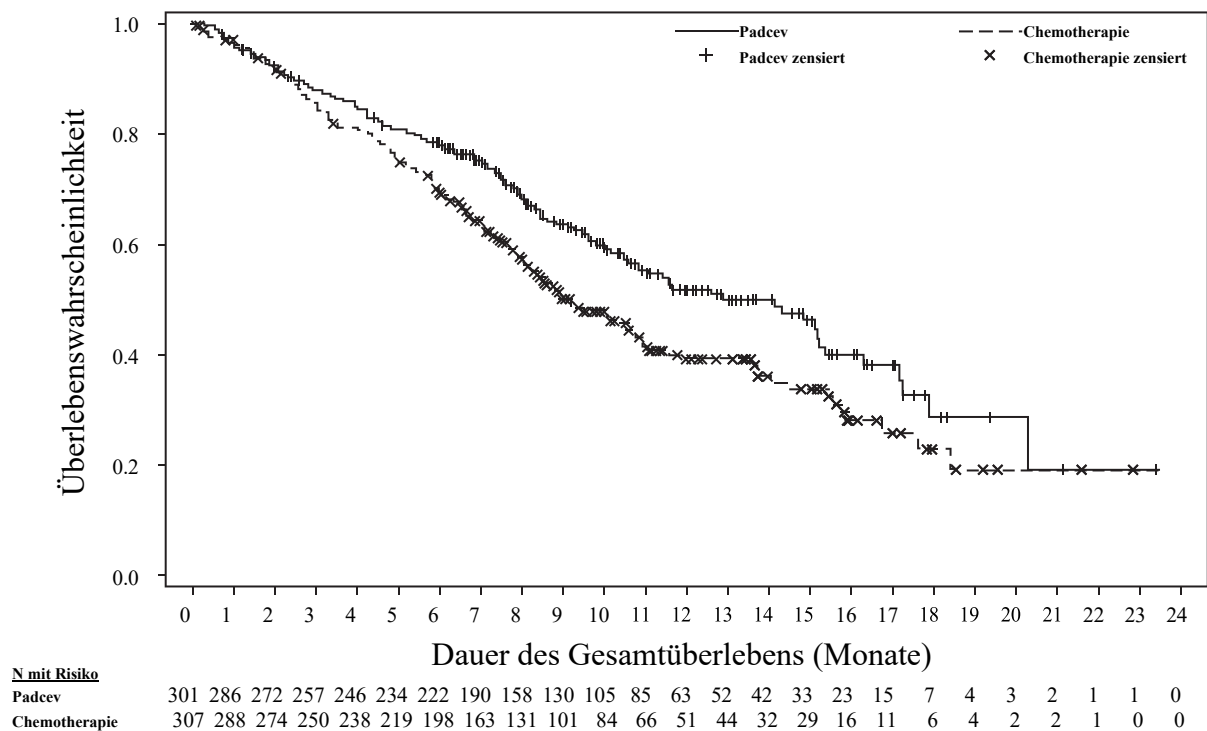
a. Vorab definierte Wirksamkeitsgrenze = 0,00679; 1-seitig (adjustiert um beobachtete Todesfälle von 301).

b. Evaluiert durch Beurteilung des Prüfarztes unter Verwendung von RECIST v1.1.

c. Vorab definierte Wirksamkeitsgrenze = 0,02189; 1-seitig (adjustiert um beobachtete PFS1-Ereignisse von 432).

d. Vorab definierte Wirksamkeitsgrenze = 0,025; 1-seitig (adjustiert um 100 % Informationsanteil).

Abbildung 5. Kaplan Meier-Plot des Gesamtüberlebens, EV-301



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Enfortumab vedotin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Urothelkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die mittlere Schätzung des Steady-State-Verteilungsvolumens von ADC betrug 12,8 l nach Verabreichung von 1,25 mg/kg Enfortumab vedotin. *In vitro* reichte die Bindung von unkonjugiertem MMAE an menschliche Plasmaproteine von 68 % bis 82 %. Es ist unwahrscheinlich, dass unkonjugiertes MMAE stark proteingebundene Arzneimittel verdrängt oder von diesen verdrängt wird. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass unkonjugiertes MMAE ein Substrat von P-gp ist.

Biotransformation

Ein kleiner Teil des aus Enfortumab vedotin freigesetzten unkonjugierten MMAE wird metabolisiert. *In vitro*-Daten weisen darauf hin, dass der Metabolismus von unkonjugiertem MMAE hauptsächlich mittels Oxidation durch CYP3A4 erfolgt.

Elimination

Die mittlere Clearance von ADC bzw. unkonjugiertem MMAE bei Patienten betrug 0,11 l/h bzw. 2,11 l/h. Die ADC-Elimination zeigte einen multi-exponentiellen Abfall mit einer Halbwertszeit von 3,6 Tagen.

Die Elimination von unkonjugiertem MMAE schien durch seine Freisetzungsrates aus Enfortumab vedotin begrenzt zu sein. Die Elimination von unkonjugiertem MMAE zeigte einen multi-exponentiellen Abfall mit einer Halbwertszeit von 2,6 Tagen.

Ausscheidung

Die Ausscheidung von unkonjugiertem MMAE erfolgt hauptsächlich mit den Fäzes und zu einem geringeren Anteil mit dem Urin. Nach einer Einzeldosis eines anderen ADC, das unkonjugiertes MMAE enthielt, wurden über einen Zeitraum von 1 Woche ca. 24 % des insgesamt verabreichten unkonjugierten MMAE in Fäzes und Urin als unverändertes unkonjugiertes MMAE wiedergefunden. Der Großteil des wiedergefundenen unkonjugierten MMAE wurde mit den Fäzes ausgeschieden (72 %). Ein ähnliches Ausscheidungsprofil wird für unkonjugiertes MMAE nach Verabreichung von Enfortumab vedotin erwartet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Alter [Bereich: 24 bis 90 Jahre; 60 % (450/748) > 65 Jahre, 19 % (143/748) > 75 Jahre] keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Enfortumab vedotin hat.

Ethnische Herkunft und Geschlecht

Basierend auf der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse haben ethnische Herkunft [69 % (519/748) Weiß, 21 % (158/748) Asiatisch, 1 % (10/748) Schwarz und 8 % (61/748) Andere oder unbekannt] und Geschlecht [73 % (544/748) männlich] keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Enfortumab vedotin.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von ADC und unkonjugiertem MMAE wurde nach der Verabreichung von 1,25 mg/kg Enfortumab vedotin an Patienten mit leichter ($KrCL > 60 - 90$ ml/min), moderater ($KrCL 30 - 60$ ml/min) und schwerer ($KrCL 15 - < 30$ ml/min) Nierenfunktionsstörung untersucht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der AUC-Exposition von ADC oder unkonjugiertem MMAE bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung ($KrCL < 15$ ml/min) wurde Enfortumab vedotin nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse unter Verwendung von Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom wurden keine signifikanten Unterschiede in der ADC-Exposition und ein 37%iger und 16%iger Anstieg der mittleren Konzentration des unkonjugierten MMAE bei Patienten mit vorbehandeltem bzw. nicht vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin von 1 bis $1,5 \times ULN$ und beliebiger AST-Wert oder Gesamtbilirubin $\leq ULN$ und $AST > ULN$) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion beobachtet. Enfortumab vedotin wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung ($n = 5$) oder schwerer Leberfunktionsstörung ($n = 1$) untersucht. Die

Auswirkungen einer moderaten oder schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ und beliebiger AST-Wert) oder einer Lebertransplantation auf die Pharmakokinetik von ADC oder unkonjugiertem MMAE sind nicht bekannt.

Physiologisch-basierte pharmakokinetische Modellierungsvorhersagen

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin mit Ketoconazol (einem kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Inhibitor) wird voraussichtlich die $C_{\max}$ des unkonjugierten MMAE und die AUC-Exposition in geringem Maße erhöhen, wobei sich die ADC-Exposition nicht ändert.

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin mit Rifampicin (einem kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktor) wird voraussichtlich die $C_{\max}$ des unkonjugierten MMAE und die AUC-Exposition mit moderatem Effekt senken, ohne dass sich die ADC-Exposition ändert. Die volle Auswirkung von Rifampicin auf die $C_{\max}$ des unkonjugierten MMAE wird im PBPK-Modell möglicherweise unterschätzt.

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin wird die Exposition gegenüber Midazolam (ein empfindliches CYP3A-Substrat) voraussichtlich nicht beeinflussen. *In vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen deuten darauf hin, dass unkonjugiertes MMAE CYP3A4/5, nicht aber andere CYP450-Isoformen hemmt. Unkonjugiertes MMAE induzierte keine wichtigen CYP450-Enzyme in menschlichen Hepatozyten.

In vitro-Studien

In vitro-Studien deuten darauf hin, dass unkonjugiertes MMAE ein Substrat und kein Inhibitor des Efflux-Transporters P-gp ist. *In vitro*-Studien ergaben, dass unkonjugiertes MMAE kein Substrat für das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP), das Multidrug-Resistenz-assoziierte Protein 2 (MRP2), das organische Anionen transportierende Polypeptid 1B1 oder 1B3 (OATP1B1 oder OATP1B3), den organischen Kationentransporter 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2) oder den organischen Anionentransporter 1 oder 3 (OAT1 oder OAT3) ist. Unkonjugiertes MMAE zeigte keine Inhibition der Gallensalzexportpumpe (*bile salt export pump*, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 oder OATP1B3 in klinisch relevanten Konzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizitätsstudien zeigten, dass MMAE kein erkennbares genotoxisches Potenzial in einem Rückmutationstest in Bakterien (Ames-Test) oder in einem L5178Y TK $\pm$ Maus-Lymphom-Mutationsassay hatte. MMAE induzierte Chromosomenaberrationen im Mikronukleustest bei Ratten, was mit der pharmakologischen Wirkung von Mikrotubuli-hemmenden Substanzen vereinbar ist.

Hautläsionen wurden in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten (4-wöchig und 13-wöchig) und an Affen (4-wöchig) festgestellt. Die Hautveränderungen waren am Ende einer 6-wöchigen Erholungsphase vollständig reversibel.

Die in den klinischen Studien berichtete Hyperglykämie war sowohl in den Toxizitätsstudien an Ratten als auch an Affen nicht vorhanden und es gab keine histopathologischen Befunde in der Bauchspeicheldrüse der beiden Spezies.

Fetale Toxizität (reduzierte Wurfgröße oder vollständiger Wurfverlust) wurde festgestellt; die Abnahme der Wurfgröße spiegelte sich in einer Zunahme von frühen Resorptionen wider. Das mittlere

fetale Körpergewicht der überlebenden Feten in der Dosisstufe 2 mg/kg war im Vergleich zur Kontrolle reduziert.

Enfortumab-vedotin-assoziierte fetale Skelettvariationen wurden als Entwicklungsverzögerungen angesehen. Eine Dosis von 2 mg/kg (eine etwa ähnliche Exposition wie bei der empfohlenen Dosis beim Menschen) hatte mütterliche Toxizität, embryo-fetale Letalität sowie strukturelle Fehlbildungen, die Gastroschisis, Malrotation des Hinterlaufs, Fehlen des Vorderfußes, Malposition innerer Organe und fusionierten Halswirbelbogen umfassten, zur Folge. Zusätzlich wurden Skelettanomalien (asymmetrische, fusionierte, unvollständig verknöcherte und fehlgeformte Sternebrae, fehlgeformter Halswirbelbogen und einseitige Verknöcherung der Brustwirbelkörper) sowie ein verringertes fetales Körpergewicht beobachtet.

Hodentoxizität, die nur bei Ratten beobachtet wurde, war am Ende einer 24-wöchigen Erholungsphase teilweise revertiert.

Es wurden keine dedizierten präklinischen Sicherheitsstudien mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Aus mikrobiologischer Sicht soll die Lösung nach der Rekonstitution aus der/den Durchstechflasche(n) sofort in den Infusionsbeutel gegeben werden. Wenn die rekonstituierten Durchstechflaschen nicht sofort verwendet werden, liegen die Dauer und Bedingungen ihrer Aufbewahrung bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen regulär nicht länger als 24 Stunden unter Kühlung bei 2 °C bis 8 °C. Nicht einfrieren.

Verdünnte Dosierlösung im Infusionsbeutel

Aus mikrobiologischer Sicht soll die Lösung nach der Verdünnung im Infusionsbeutel dem Patienten sofort verabreicht werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der verdünnten Lösung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders

und betragen regulär nicht länger als 16 Stunden unter Kühlung bei 2 °C bis 8 °C, einschließlich der Infusionszeit. Nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Durchstechflasche

10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit grauem Brombutyl-Gummistopfen, 20-mm-Aluminiumdichtung mit grünem Ring und grünem Schnappdeckel. Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Durchstechflasche

10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit grauem Brombutyl-Gummistopfen, 20-mm-Aluminiumdichtung mit silbernem Ring und gelbem Schnappdeckel. Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung

Rekonstitution in Einzeldosis-Durchstechflasche

1. Befolgen Sie die Verfahren zur ordnungsgemäßen Handhabung und Beseitigung von antineoplastischen Arzneimitteln.
2. Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik für die Rekonstitution und Zubereitung von Dosierlösungen.
3. Berechnen Sie die empfohlene Dosis basierend auf dem Gewicht des Patienten, um die Anzahl und Stärke (20 mg oder 30 mg) der benötigten Durchstechflaschen zu bestimmen.
4. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche wie folgt und richten Sie den Fluss des sterilen Wassers für Injektionszwecke möglichst an den Wänden der Durchstechflasche entlang und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver:
 - a. 20-mg-Durchstechflasche: Geben Sie 2,3 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzu, um 10 mg/ml Enfortumab vedotin zu erhalten.
 - b. 30-mg-Durchstechflasche: Geben Sie 3,3 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzu, um 10 mg/ml Enfortumab vedotin zu erhalten.
5. Jede Durchstechflasche langsam schwenken, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Lassen Sie die rekonstituierte(n) Durchstechflasche(n) mindestens 1 Minute lang stehen, bis die Blasen

verschwunden sind. Die Durchstechflasche nicht schütteln. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.

6. Untersuchen Sie die Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung soll klar bis leicht opaleszierend, farblos bis hellgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwerfen Sie alle Durchstechflaschen mit sichtbaren Partikeln oder Verfärbungen.

Verdünnung im Infusionsbeutel

7. Entnehmen Sie die berechnete Dosismenge der rekonstituierten Lösung aus der/den Durchstechflasche(n) und füllen Sie sie in einen Infusionsbeutel um.
8. Verdünnen Sie Enfortumab vedotin mit einer der folgenden Injektionslösungen: Dextrose 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat. Die Größe des Infusionsbeutels soll so bemessen sein, dass genügend Lösungsmittel vorhanden ist, um eine Endkonzentration von 0,3 mg/ml bis 4 mg/ml Enfortumab vedotin zu erreichen.

Die verdünnte Dosierlösung von Enfortumab vedotin ist kompatibel mit i.v. Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Ethylvinylacetat oder Polyolefin wie z. B. Polypropylen (PP), mit i.v. Infusionsflaschen aus Polyethylen (PE) oder Glykol-modifiziertem Polyethylenterephthalat und mit Infusionssets bestehend aus PVC mit entweder Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Tris(2-ethylhexyl)trimellitat (TOTM) als Weichmacher oder PE und mit Filtermembranen (Porengröße: 0,2 – 1,2 µm) aus Polyethersulfon, Polyvinylidendifluorid oder Cellulosemischestern.

9. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umschwenken. Schütteln Sie den Beutel nicht. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.
10. Unterziehen Sie den Infusionsbeutel vor der Verwendung einer Sichtprüfung auf Partikel oder Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung soll klar bis leicht opaleszierend, farblos bis hellgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwenden Sie den Infusionsbeutel nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind.
11. Verwerfen Sie alle nicht verwendeten Reste in der Einzeldosis-Durchstechflasche.

Verabreichung

12. Verabreichen Sie die Infusion über 30 Minuten durch eine intravenöse Leitung. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen.

Es wurden keine Inkompatibilitäten mit geschlossenen Transfersystemen für die rekonstituierte Lösung, die aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer (ABS), Acryl, Aktivkohle, Ethylen-Propylen-Dien-Monomer, Methacrylat-ABS, Polycarbonat, Polyisopren, Polyoxymethylen, PP, Silikon, Edelstahl oder thermoplastischem Elastomer bestehen, beobachtet.

13. Verabreichen Sie nicht gleichzeitig andere Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung.
14. Es wird empfohlen, während der Verabreichung Inline-Filter oder Spritzenfilter (Porengröße: 0,2 – 1,2 µm, empfohlene Materialien: Polyethersulfon, Polyvinylidendifluorid, Cellulosemischester) zu verwenden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Schweiz

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

– **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Zulassungsinhaber soll mit der zuständigen nationalen Behörde vor Verwendung von Padcev in dem jeweiligen Mitgliedsstaat den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms abstimmen, dazu zählen Kommunikationsmedien, Verteilungswege sowie andere Gesichtspunkte des Programms.

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Padcev vermarktet wird, an Ärzte, die voraussichtlich Padcev verordnen werden, die folgenden Materialien zur Verfügung gestellt werden:

Informationspaket für Patienten:

- Gebrauchsinformation für Patienten
- Patientenkarte
 - Patientenkarte:
 - Informationen für Patienten, dass die Behandlung mit Padcev Hautreaktionen einschließlich schwerer Hautreaktionen wie SJS, TEN oder andere schwere Hautausschläge verursachen kann.
 - Beschreibung der Symptome von Hautreaktionen und Aufforderung sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, da dies Zeichen einer schweren Hautreaktion sein können.
 - Ein Warnhinweis für Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die den Patienten zu jedweder Zeit behandeln, auch im Notfall, mit dem Hinweis, dass der Patient Padcev anwendet.
 - Kontaktdaten des behandelnden Arztes, der Padcev verordnet hat.
 - Anforderung die Patientenkarte immer mitzuführen und jedem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorzuzeigen.

Der Zulassungsinhaber soll auch jeder Packung des Arzneimittels eine Patientenkarte beilegen, deren Wortlaut in Anhang III enthalten ist.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PADCEV 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Enfortumab vedotin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Enfortumab vedotin.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Enfortumab vedotin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.) und Polysorbat 20

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Nicht schütteln.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1615/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PADCEV 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Enfortumab vedotin
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PADCEV 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Enfortumab vedotin

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Enfortumab vedotin.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Enfortumab vedotin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.) und Polysorbat 20

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Nicht schütteln.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1615/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PADCEV 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Enfortumab vedotin
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

INHALT DER PATIENTENKARTE

PATIENTENKARTE

PADCEV

(Enfortumab vedotin)

- Bitte führen Sie diese Karte **jederzeit** mit sich, insbesondere auf Reisen oder wenn Sie zu einem anderen Arzt gehen.
- Zeigen Sie diese Karte unbedingt jedem Arzt, Apotheker und medizinischem Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine medizinische Behandlung durchgeführt wird oder Sie ein Krankenhaus oder eine Klinik aufsuchen.
- Bitte wenden Sie sich **sofort** an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, insbesondere diejenigen, die auf dieser Karte aufgeführt sind.

WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATIONEN FÜR PATIENTEN

Padcev kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, einschließlich schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und andere schwere Hautausschläge wie symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem).

Wenden Sie sich **sofort** an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Ausschlag oder Juckreiz, der sich weiter verschlimmert oder nach der Behandlung wiederkehrt,
- Blasenbildung oder Schälen der Haut,
- schmerzhafte Wunden oder Geschwüre in Mund oder Nase, Rachen oder Genitalbereich,
- Fieber oder grippeähnliche Symptome,
- oder geschwollene Lymphknoten.

Dies können Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein, die während der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten kann, insbesondere in den ersten Wochen Ihrer Behandlung. Wenn dies auftritt, wird Ihr Arzt Sie überwachen und Ihre Hautreaktion möglicherweise medikamentös behandeln. Ihr Arzt kann die Behandlung unterbrechen oder beenden, wenn sich Ihre Hautreaktion verschlimmert. Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

WICHTIGE INFORMATIONEN FÜR ANGEHÖRIGE VON GESUNDHEITSBERUFEN

- Dieser Patient/diese Patientin wird mit Padcev (Enfortumab vedotin) behandelt, wodurch es zu schweren Hautreaktionen, einschließlich SJS und TEN (überwiegend während des ersten Behandlungszyklus) kommen kann.
- Zu den Symptomen gehören Ausschlag oder Juckreiz, der sich weiter verschlimmert oder nach der Behandlung wiederkehrt, Blasenbildung oder Schälen der Haut, schmerzhafte Wunden oder Geschwüre in Mund oder Nase, Rachen oder Genitalbereich, Fieber oder grippeähnliche Symptome oder geschwollene Lymphknoten.
- Fieber oder grippeähnliche Symptome können das erste Anzeichen einer Hautreaktion sein. Die Patienten sollen beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei leichten bis moderaten Hautreaktionen können topische Kortikosteroide/Antihistaminika erwogen werden.
- Bei Verdacht auf SJS oder TEN oder wenn bullöse Läsionen auftreten, unterbrechen Sie die Behandlung **sofort** und überweisen Sie an einen Facharzt; eine histologische Bestätigung ist für die Früherkennung entscheidend, da Diagnose und Intervention die Prognose verbessern können.

- Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, wenn SJS oder TEN, Grad-4- oder wiederkehrende Grad-3-Hautreaktionen auftreten.
- Unterbrechen Sie die Behandlung bei Grad-2-Hautreaktionen mit Fieber, sich verschlechternden Grad-2- oder bei Grad-3-Hautreaktionen bis Grad ≤ 1 erreicht ist und nehmen Sie die Behandlung in der gleichen Dosisstufe wieder auf oder ziehen Sie eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht; ziehen Sie eine Überweisung an einen Facharzt in Erwägung.

Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich an den Hämatologen/Onkologen des Patienten/der Patientin und lesen Sie die Fachinformation für Enfortumab vedotin, die unter <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar ist.

Mein Name: _____
Meine Telefonnummer: _____
Kontaktperson für Notfälle: _____
Telefonnummer der Notfall-Kontaktperson: _____
Name des Hämatologen/Onkologen/der Onkologie-Pflegekraft: _____
Telefonnummer: _____
Telefonnummer nach Feierabend: _____
Name meines Krankenhauses: _____
Telefonnummer meines Krankenhauses: _____
PADCEV-Startdatum: _____

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Enfortumab vedotin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Padcev und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Padcev erhalten?
3. Wie ist Padcev anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Padcev aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Padcev und wofür wird es angewendet?

Padcev enthält den Wirkstoff Enfortumab vedotin, der sich aus einem monoklonalen Antikörper zusammensetzt, der mit einer Substanz verbunden ist, die Krebszellen abtöten soll. Der monoklonale Antikörper erkennt bestimmte Krebszellen und gibt die Substanz an die Krebszellen ab.

Dieses Medikament wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer bestimmten Art von Krebs, dem sogenannten Blasenkrebs (Urothelkarzinom), allein oder in Kombination mit Pembrolizumab eingesetzt.

Menschen bekommen Padcev, wenn ihr Krebs in die Muskelschicht der Blase und möglicherweise in einen nahegelegenen Lymphknoten gestreut, sich aber noch nicht in andere Körperbereiche ausgebreitet hat. Es wird vor einer chirurgischen Entfernung der Blase (neoadjuvante Therapie) eingesetzt und anschließend nach der Operation (adjuvante Therapie) fortgeführt, um ein Wiederauftreten des Krebses zu verhindern.

Menschen bekommen Padcev, wenn ihr Krebs gestreut hat oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann.

Padcev wird, wenn es allein eingesetzt wird, Menschen verabreicht, die ein immuntherapeutisches Arzneimittel und zusätzlich ein chemotherapeutisches platinhaltiges Arzneimittel erhalten haben.

Dieses Arzneimittel kann in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht werden. Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilage für dieses andere Arzneimittel lesen. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Padcev erhalten?

Sie dürfen nicht mit Padcev behandelt werden,

- wenn Sie allergisch gegen Enfortumab vedotin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie

- eines der folgenden Symptome einer Hautreaktion haben:
 - Ausschlag oder Juckreiz, der sich weiter verschlimmert oder nach der Behandlung wiederkehrt,
 - Blasenbildung oder Schälen der Haut,
 - schmerzhafte Wunden oder Geschwüre in Mund oder Nase, Rachen oder Genitalbereich,
 - Fieber oder grippeähnliche Symptome,
 - oder geschwollene Lymphknoten.
- Dies können Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein, die während der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten kann, insbesondere in den ersten Wochen Ihrer Behandlung. Hautreaktionen können bei mehr Patienten auftreten, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit Pembrolizumab verabreicht wird. Wenn dies auftritt, wird Ihr Arzt Sie überwachen und Ihnen möglicherweise ein Medikament zur Behandlung Ihrer Hauterkrankung geben. Sie oder er kann die Behandlung unterbrechen, bis die Symptome zurückgehen. Wenn sich Ihre Hautreaktion verschlimmert, kann Ihr Arzt Ihre Behandlung abbrechen. Diese Informationen finden Sie auch auf der Patientenkarte, die der Packung beiliegt. Es ist wichtig, dass Sie diese Patientenkarte immer bei sich haben und jedem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorzeigen, wenn Sie diese aufsuchen.
- irgendwelche Symptome eines hohen Blutzuckerspiegels haben, einschließlich häufiges Wasserlassen, vermehrter Durst, verschwommenes Sehen, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, fruchtiger Geruch in Ihrem Atem, Übelkeit, Erbrechen oder Magenschmerzen. Sie können während der Behandlung einen hohen Blutzucker entwickeln.
- Lungenprobleme (Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung) haben oder wenn neue Symptome auftreten oder Symptome sich verschlimmern, einschließlich Atemschwierigkeiten, Kurzatmigkeit oder Husten. Diese Lungenprobleme können häufiger auftreten, wenn dieses Arzneimittel zusammen mit Pembrolizumab verabreicht wird. Wenn dies auftritt, kann Ihr Arzt die Behandlung unterbrechen, bis sich die Symptome gebessert haben, oder die Dosis reduzieren. Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern, kann Ihr Arzt die Behandlung abbrechen.
- eine Infektion haben oder denken, dass Sie eine Infektion haben. Einige Infektionen können schwerwiegend und lebensbedrohlich sein.
- irgendwelche Symptome von Nervenproblemen (Neuropathie) haben, wie Taubheitsgefühle, Kribbeln oder ein Gefühl des Kribbelns in Ihren Händen oder Füßen oder Muskelschwäche. Wenn dies auftritt, kann Ihr Arzt die Behandlung unterbrechen, bis sich die Symptome gebessert haben, oder die Dosis reduzieren. Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern, kann Ihr Arzt die Behandlung abbrechen.
- Augenprobleme wie trockene Augen während Ihrer Behandlung haben. Sie können während der Behandlung mit Padcev Probleme mit trockenen Augen entwickeln.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel soll nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Padcev zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol) einnehmen, da diese die Menge von Padcev in Ihrem Blut erhöhen können. Wenn Sie diese Arzneimittel regelmäßig einnehmen, wird Ihr Arzt Ihnen während der Behandlung möglicherweise stattdessen ein anderes Arzneimittel verschreiben.

Schwangerschaft und Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie sollen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie schwanger sind. Padcev kann Ihrem ungeborenen Kind Schaden zufügen.

Wenn Sie eine Frau sind, die mit diesem Arzneimittel beginnt und schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Absetzen von Padcev eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Medikament in die Muttermilch übergeht und Ihrem Kind schaden könnte. Stillen Sie nicht während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Absetzen von Padcev.

Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einfrieren und lagern zu lassen. Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sowie für mindestens 4 Monate nach der letzten Behandlungsdosis keine Kinder zu zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich während der Behandlung unwohl fühlen.

3. Wie ist Padcev anzuwenden?

Sie werden Padcev in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter der Aufsicht eines Arztes erhalten, der in der Verabreichung solcher Arzneimittel erfahren ist.

Wie viel Padcev werden Sie erhalten?

Wenn Padcev allein eingesetzt wird, beträgt die empfohlene Dosis für dieses Arzneimittel 1,25 mg/kg an Tag 1, 8 und 15 alle 28 Tage. Wenn es zusammen mit Pembrolizumab eingesetzt wird, beträgt die empfohlene Dosis für dieses Arzneimittel 1,25 mg/kg an Tag 1 und 8 alle 21 Tage. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

Wie werden Sie Padcev erhalten?

Sie erhalten Padcev durch eine intravenöse Infusion über 30 Minuten. Padcev wird vor der Verabreichung in einen Infusionsbeutel gegeben, der entweder eine Glucoselösung, eine Natriumchloridlösung oder eine Ringer-Laktat-Lösung enthält.

Wenn Sie eine Dosis von Padcev verpassen

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Ihre Termine einhalten, an denen Sie Padcev erhalten sollen. Wenn Sie einen Termin verpassen, fragen Sie Ihren Arzt, wann die nächste Dosis verabreicht werden soll.

Wenn die Anwendung von Padcev abgebrochen wird

Brechen Sie die Behandlung mit Padcev **nicht** ab, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben. Wenn Ihre Behandlung abgebrochen wird, kann das die Wirkung des Arzneimittels beenden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige mögliche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein:

- **Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und andere schwere Hautausschläge wie symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem).** Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen einer schweren Hautreaktion haben: Ausschlag oder Juckreiz, der sich weiter verschlimmert oder nach der Behandlung wiederkehrt, Blasenbildung oder Schälen der Haut, schmerzhaftes Wunden oder Geschwüre in Mund oder Nase, Rachen oder Genitalbereich, Fieber oder grippeähnliche Symptome oder geschwollene Lymphknoten (Häufigkeit nicht bekannt).
- **Hoher Blutzucker (Hyperglykämie).** Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie irgendwelche Symptome eines hohen Blutzuckerspiegels haben, einschließlich: häufiges Wasserlassen, vermehrter Durst, verschwommenes Sehen, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, fruchtiger Geruch in Ihrem Atem, Übelkeit, Erbrechen oder Magenschmerzen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Eine schwerwiegende Komplikation von Diabetes mit hohen Ketonkonzentrationen im Blut, die das Blut saurer machen können (diabetische Ketoazidose)** (Häufigkeit nicht bekannt).
- **Lungenprobleme (Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung).** Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn neue Symptome auftreten oder Symptome sich verschlimmern, einschließlich Atemschwierigkeiten, Kurzatmigkeit oder Husten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Nervenprobleme (periphere Neuropathie wie motorische Neuropathie, sensomotorische Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie und muskuläre Schwäche).** Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie Taubheitsgefühle, Kribbeln oder ein Gefühl des Kribbelns in den Händen oder Füßen oder Muskelschwäche bekommen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Austritt von Padcev aus Ihrer Vene in das Gewebe um Ihre Infusionsstelle (Extravasat).** Informieren Sie Ihren Arzt oder holen Sie sofort medizinische Hilfe, wenn Sie eine Rötung, Schwellung, Juckreiz oder Unwohlsein an der Infusionsstelle bemerken. Wenn Padcev aus der Injektionsstelle oder der Vene in die umliegende Haut und das Gewebe austritt, kann es eine Reaktion an der Infusionsstelle verursachen. Diese Reaktionen können direkt nach der Infusion auftreten, manchmal aber auch erst Tage nach der Infusion (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Schwerwiegende Infektion (Sepsis), wenn Bakterien und ihre Toxine im Blut zirkulieren und zu Organschäden führen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Infektionen, die bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem auftreten (Pilzinfektionen)** (Häufigkeit nicht bekannt).

- **Infektion der Lunge (Pneumonie)** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion**
Arzneimittel dieses Typs (monoklonale Antikörper) können Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion hervorrufen, wie z. B.:
 - niedriger Blutdruck
 - Anschwellen der Zunge
 - Atembeschwerden (Dyspnoe)
 - Fieber
 - Schüttelfrost
 - Rötung der Haut (Erröten)
 - Juckreiz
 - Ausschlag
 - Übelkeit (Erbrechen)
 - Allgemeines Unwohlsein
- Im Allgemeinen treten diese Arten von Reaktionen innerhalb von Minuten bis zu mehreren Stunden nach Beendigung der Infusion auf. Sie können jedoch auch mehr als einige Stunden nach Abschluss der Infusion auftreten, was aber selten ist. Infusionsbedingte Reaktionen können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Padcev in Kombination mit Pembrolizumab bei Blasenkrebs berichtet, der in die Muskelschicht der Blase und möglicherweise in einen nahegelegenen Lymphknoten gestreut, sich aber noch nicht in andere Körperbereiche ausgebreitet hat, und bei Blasenkrebs, der gestreut hat oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Harnwegsinfektion
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Übelkeit, Durchfall und Erbrechen
- Müdigkeit
- verminderter Appetit
- Änderung des Geschmacksinns
- trockene Augen
- Haarausfall
- Gewichtsabnahme
- trockene oder juckende Haut
- flache oder rote erhabene Unebenheiten auf der Haut
- erhöhte Leberenzyme (Aspartataminotransferase [AST] oder Alaninaminotransferase [ALT])
- verminderte Aktivität der Schilddrüse (Hypothyreose)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- abnormales Gehen (Gangstörung)
- Augenrötung
- Quaddeln auf der Haut
- Rötung der Haut
- Ausschlag
- entzündete, juckende, rissige und raue Flecken auf der Haut
- Rötung und Kribbeln an Handflächen oder Fußsohlen
- Abschälen der Haut

- Mundgeschwür
- Ausschlag mit folgenden Begleitscheinungen: Jucken, Rötung, rote Unebenheiten oder rote Flecken auf der Haut, flüssigkeitsgefüllte Blasen, große Blasen, Hautverletzungen
- erhöhte Lipase (eine Blutuntersuchung zur Kontrolle der Bauchspeicheldrüse)
- Entzündung der Muskeln (Myositis)
- niedrige Werte der Blutplättchen, die zu Blutungen und Blutergüssen führen können (Thrombozytopenie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hautirritation
- brennendes Gefühl auf der Haut
- Probleme, die die Nervenfunktion beeinträchtigen und so zu seltsamen Empfindungen oder zu Problemen mit der Bewegung führen
- allergische Reaktion der Haut
- Ausschlag mit folgenden Begleitscheinungen: Flecken, die wie Zielscheiben aussehen, Abschälen der Haut, flache, flüssigkeitsgefüllte Blasen
- Abschälen der Haut am ganzen Körper
- Entzündung in Hautfalten einschließlich der Leiste
- Blase oder blasenähnliche Verletzungen der Haut
- Entzündung oder Juckreiz, nur an den Beinen und Füßen auftretend

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit oder ohne Fieber
- Verfärbung oder ungewöhnliche Verdunkelung der Haut (Hyperpigmentierung der Haut, Verfärbung der Haut, Pigmentierungsstörung)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Padcev allein gemeldet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Harnwegsinfektion
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Übelkeit, Durchfall und Erbrechen
- Müdigkeit
- verminderter Appetit
- Änderung des Geschmackssinns
- trockene Augen
- Haarausfall
- Gewichtsabnahme
- trockene oder juckende Haut
- Ausschlag
- flache oder rote erhabene Unebenheiten auf der Haut
- erhöhte Leberenzyme (Aspartataminotransferase [AST] oder Alaninaminotransferase [ALT])

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- abnormales Gehen (Gangstörung)
- Augenrötung
- Quaddeln auf der Haut
- Rötung der Haut
- entzündete, juckende, rissige und raue Flecken auf der Haut

- Rötung und Kribbeln an Handflächen oder Fußsohlen
- Abschälen der Haut
- Mundgeschwür
- Ausschlag mit folgenden Begleitscheinungen: Jucken, Rötung, rote Unebenheiten oder rote Flecken auf der Haut, flüssigkeitsgefüllte Blasen, große Blasen, Hautverletzungen
- niedrige Werte der Blutplättchen, die zu Blutungen und Blutergüssen führen können (Thrombozytopenie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hautreizung
- Brennendes Gefühl auf der Haut
- Probleme, die die Nervenfunktion beeinträchtigen und so zu seltsamen Empfindungen oder zu Problemen mit der Bewegung führen
- Muskel nimmt an Größe ab
- Blutblase
- allergische Reaktion der Haut
- Ausschlag mit folgenden Begleitscheinungen: Flecken, die wie Zielscheiben aussehen; Abschälen der Haut; flache, flüssigkeitsgefüllte Blasen
- Abschälen der Haut am ganzen Körper
- Entzündung in Hautfalten einschließlich der Leiste
- Blase oder blasenähnliche Verletzungen der Haut
- Entzündung oder Juckreiz, nur an den Beinen und Füßen auftretend

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit oder ohne Fieber
- Verfärbung oder ungewöhnliche Verdunkelung der Haut (Hyperpigmentierung der Haut, Verfärbung der Haut, Pigmentierungsstörung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Padcev aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Durchstechflaschenetikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Bewahren Sie keine nicht verwendeten Reste der Infusionslösung zur Wiederverwendung auf. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Padcev enthält

- Der Wirkstoff ist Enfortumab vedotin
- Eine Durchstechflasche mit 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Enfortumab vedotin
- Eine Durchstechflasche mit 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Enfortumab vedotin
- Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 10 mg Enfortumab vedotin

Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.) und Polysorbat 20.

Wie Padcev aussieht und Inhalt der Packung

Padcev Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ein weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

Padcev wird in einer Schachtel mit 1 Durchstechflasche aus Glas geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung

Rekonstitution in Einzeldosis-Durchstechflasche

1. Befolgen Sie die Verfahren zur ordnungsgemäßen Handhabung und Beseitigung von antineoplastischen Arzneimitteln.
2. Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik für die Rekonstitution und Zubereitung von Dosierlösungen.
3. Berechnen Sie die empfohlene Dosis basierend auf dem Gewicht des Patienten, um die Anzahl und Stärke (20 mg oder 30 mg) der benötigten Durchstechflaschen zu bestimmen.
4. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche wie folgt und richten Sie den Fluss des sterilen Wassers für Injektionszwecke möglichst an den Wänden der Durchstechflasche entlang und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver:
 - a. 20-mg-Durchstechflasche: Geben Sie 2,3 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzu, um 10 mg/ml Enfortumab vedotin zu erhalten.
 - b. 30-mg-Durchstechflasche: Geben Sie 3,3 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzu, um 10 mg/ml Enfortumab vedotin zu erhalten.
5. Jede Durchstechflasche langsam schwenken, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Lassen Sie die rekonstituierte(n) Durchstechflasche(n) mindestens 1 Minute lang stehen, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflasche nicht schütteln. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.
6. Untersuchen Sie die Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung soll klar bis leicht opaleszierend, farblos bis hellgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwerfen Sie alle Durchstechflaschen mit sichtbaren Partikeln oder Verfärbungen.

Verdünnung im Infusionsbeutel

7. Entnehmen Sie die berechnete Dosismenge der rekonstituierten Lösung aus der/den Durchstechflasche(n) und füllen Sie sie in einen Infusionsbeutel um.
8. Verdünnen Sie Enfortumab vedotin mit einer der folgenden Injektionslösungen: Dextrose 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat. Die Größe des Infusionsbeutels soll so bemessen sein, dass genügend Lösungsmittel vorhanden ist, um eine Endkonzentration von 0,3 mg/ml bis 4 mg/ml Enfortumab vedotin zu erreichen.

Die verdünnte Dosierlösung von Enfortumab vedotin ist kompatibel mit i.v. Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Ethylvinylacetat oder Polyolefin wie z. B. Polypropylen (PP), mit i.v. Infusionsflaschen aus Polyethylen (PE) oder Glykol-modifiziertem Polyethylenterephthalat und mit Infusionssets bestehend aus PVC mit entweder Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Tris(2-ethylhexyl)trimellitat (TOTM) als Weichmacher oder PE und mit Filtermembranen (Porengröße: 0,2 – 1,2 µm) aus Polyethersulfon, Polyvinylidendifluorid oder Cellulosemischestern.

9. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umschwenken. Schütteln Sie den Beutel nicht. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.
10. Unterziehen Sie den Infusionsbeutel vor der Verwendung einer Sichtprüfung auf Partikel oder Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung soll klar bis leicht opaleszierend, farblos bis hellgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwenden Sie den Infusionsbeutel nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind.
11. Verwerfen Sie alle nicht verwendeten Reste in der Einzeldosis-Durchstechflasche.

Verabreichung

12. Verabreichen Sie die Infusion über 30 Minuten durch eine intravenöse Leitung. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen.

Es wurden keine Inkompatibilitäten mit geschlossenen Transfersystemen für die rekonstituierte Lösung, die aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer (ABS), Acryl, Aktivkohle, Ethylen-Propylen-Dien-Monomer, Methacrylat-ABS, Polycarbonat, Polyisopren, Polyoxymethylen, PP, Silikon, Edelstahl oder thermoplastischem Elastomer bestehen, beobachtet.

13. Verabreichen Sie nicht gleichzeitig andere Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung.
14. Es wird empfohlen, während der Verabreichung Inline-Filter oder Spritzenfilter (Porengröße: 0,2 – 1,2 µm, empfohlene Materialien: Polyethersulfon, Polyvinylidendifluorid, Cellulosemischester) zu verwenden.

Beseitigung

Padcev ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Enfortumab vedotin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Leukopenie, Pilzinfektionen und Harnwegsinfektionen aus klinischen Studien und den Spontanberichten in einigen Fällen mit engem zeitlichem Zusammenhang, einer positiven DeChallenge und positiven Rechallenge (für Leukopenie), hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Enfortumab vedotin und Leukopenie, Pilzinfektionen und Harnwegsinfektionen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Enfortumab vedotin enthalten, sollten entsprechend geändert werden.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Enfortumab vedotin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Enfortumab vedotin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.