

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Padcev 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Padcev 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Padcev 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg enfortumab vedotin.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 10 mg enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin bestaat uit een volledig humaan IgG1-kappa-antilichaam, geconjugeerd aan het microtubuli-ontregelende middel monomethylauristatine E (MMAE) door middel van een protease-splitsbare maleimidocaproyl-valine-citrulline-linker.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Padcev als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die eerder een platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan en een geprogrammeerde celdoodreceptor-1- of geprogrammeerde celdoodligand 1-remmer hebben gekregen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Padcev dient te worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de toepassing van therapieën tegen kanker. Zorg voor goede veneuze toegang alvorens de behandeling te beginnen (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosering van enfortumab vedotin is 1,25 mg/kg (tot maximaal 125 mg voor patiënten ≥ 100 kg), toegediend via een intraveneus infuus gedurende 30 minuten op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Tabel 1. Aanbevolen dosisverlagingen bij bijwerkingen

	Dosisniveau
Aanvangsdosering	1,25 mg/kg tot max. 125 mg
Eerste dosisverlaging	1,0 mg/kg tot max. 100 mg
Tweede dosisverlaging	0,75 mg/kg tot max. 75 mg
Derde dosisverlaging	0,5 mg/kg tot max. 50 mg

Dosisaanpassingen

Tabel 2. Dosisonderbreking, -verlaging en -stopzetting bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing*
Huidreacties	Vermoeden van Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN) of bulleuze laesies	Onderbreek onmiddellijk en verwijst door naar gespecialiseerde zorg
	Bevestigd(e) SJS of TEN; graad 4 of recidiverend graad 3	Definitief stopzetten.
	Graad 2 verslechtering Graad 2 met koorts Graad 3	<ul style="list-style-type: none">• Onderbreek tot graad ≤ 1• Doorverwijzing naar gespecialiseerde zorg moet worden overwogen• Hervat op dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging van één niveau (zie tabel 1)
Hyperglykemie	Bloedglucose $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none">• Onderbreek totdat verhoogde bloedglucose is verbeterd tot $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl)• Hervat de behandeling op dezelfde dosis
Perifere neuropathie	Graad 2	<ul style="list-style-type: none">• Onderbreek tot graad ≤ 1• Bij eerste voorval: hervat de behandeling op dezelfde dosis• Bij een recidief: onderbreek tot graad ≤ 1, hervat daarna de behandeling met één dosisverlaging (zie tabel 1)
	Graad ≥ 3	Definitief stopzetten.

*Toxiciteit is beoordeeld volgens de 'Common Terminology Criteria' voor bijwerkingen van het National Cancer Institute versie 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), waarbij graad 1 licht is, graad 2 matig ernstig, graad 3 ernstig en graad 4 levensbedreigend

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (creatinineklaring [CrCL] > 60-90 ml/min), matig ernstige (CrCL 30-60 ml/min) of ernstige (CrCL 15-<30 ml/min) nierfunctiestoornis. Enfortumab vedotin is niet geëvalueerd bij patiënten met eindstadium nierziekte (CrCL < 15 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine 1 tot $1,5 \times$ bovengrens van normaal [ULN] en elke ASAT, of totaal bilirubine \leq ULN en ASAT > ULN). Enfortumab vedotin is geëvalueerd bij slechts een beperkt aantal patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis en is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van enfortumab vedotin bij pediatrische patiënten voor de indicatie lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom.

Wijze van toediening

Padcev is voor intraveneus gebruik. De aanbevolen dosering dient te worden toegediend via een intraveneus infuus gedurende 30 minuten. Enfortumab vedotin dient niet te worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Huidreacties

Huidreacties zijn in verband gebracht met enfortumab vedotin als gevolg van binding van enfortumab vedotin aan nectine-4 wat in de huid tot expressie komt. Koorts of griepachtige klachten kunnen het eerste teken zijn van een ernstige huidreactie, en patiënten moeten worden geobserveerd als dit zich voordoet.

Er zijn lichte tot matig ernstige huidreacties gemeld, voornamelijk maculopapulaire rash (zie rubriek 4.8). Er zijn ook ernstige cutane bijwerkingen, waaronder SJS en TEN, met fatale afloop opgetreden bij patiënten die werden behandeld met enfortumab vedotin, voornamelijk tijdens de eerste

behandelcyclus. In klinische onderzoeken was de mediane tijd tot de aanvang van ernstige huidreacties 0,6 maanden (bereik: 0,1 tot 6,4).

Patiënten moeten vanaf de eerste cyclus en gedurende de gehele behandeling gecontroleerd worden op huidreacties. Bij lichte tot matig ernstige huidreacties kan een passende behandeling, zoals lokale corticosteroiden en antihistaminica, worden overwogen. Bij vermoeden van SJS of TEN of in geval van beginnende bulleuze laesies, dient de behandeling onmiddellijk te worden onderbroken en te worden doorverwezen naar gespecialiseerde zorg; histologische bevestiging, waaronder het overwegen van meerdere biopsieën, is van cruciaal belang voor een vroege herkenning, aangezien diagnose en interventie de prognose kunnen verbeteren. Bij bevestigde SJS of TEN, graad 4 of recidiverende ernstige huidreacties dient het gebruik van Padcev definitief te worden stopgezet. Bij graad 2 verslechtering, graad 2 met koorts en graad 3 huidreacties moet de behandeling worden onderbroken tot graad ≤ 1 is bereikt en een doorverwijzing naar de gespecialiseerde zorg moet worden overwogen. De behandeling dient te worden hervat met dezelfde dosis of er dient een dosisverlaging van één niveau te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Hyperglykemie

Hyperglykemie en diabetische ketoacidose (DKA), waaronder fatale voorvallen, zijn opgetreden bij patiënten met en zonder reeds bestaande diabetes mellitus die met enfortumab vedotin werden behandeld (zie rubriek 4.8). Hyperglykemie deed zich vaker voor bij patiënten met reeds bestaande hyperglykemie of een hoge body mass index (≥ 30 kg/m²). Patiënten met HbA1c $\geq 8\%$ bij baseline werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. De bloedglucosewaarden dienen te worden gecontroleerd voorafgaand aan het doseren en periodiek gedurende de looptijd van de behandeling, zoals klinisch geïndiceerd bij patiënten met (een risico op) diabetes mellitus of hyperglykemie. Als de bloedglucosewaarde is verhoogd tot $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl), dient het gebruik van Padcev te worden onderbroken totdat de bloedglucosewaarde $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) is, en dient een passende behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie, met name perifere sensorische neuropathie, is opgetreden bij het gebruik van enfortumab vedotin, waaronder graad ≥ 3 reacties (zie rubriek 4.8). Patiënten met reeds bestaande graad ≥ 2 perifere neuropathie werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op symptomen van nieuwe of verergerende perifere neuropathie, omdat bij patiënten met deze aandoening uitstel, dosisverlaging of stopzetting van enfortumab vedotin nodig kan zijn (zie tabel 1). Het gebruik van Padcev dient definitief te worden stopgezet bij perifere neuropathie graad ≥ 3 (zie rubriek 4.2).

Oculaire aandoeningen

Oculaire aandoeningen, met name droge ogen, zijn opgetreden bij patiënten die met enfortumab vedotin werden behandeld (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op oculaire aandoeningen. Overweeg kunsttranen als profylaxe voor droge ogen en verwijzing voor een oogheelkundige beoordeling indien oculaire symptomen niet verdwijnen of als ze verergeren.

Extravasatie op de infuusplaats

Huid- en wekedelenletsel na toediening van enfortumab vedotin is waargenomen wanneer extravasatie optrad (zie rubriek 4.8). Zorg voor goede veneuze toegang alvorens met Padcev te beginnen, en controleer op eventuele extravasatie op de infuusplaats tijdens de toediening. Indien zich extravasatie voordoet, stop dan met het infuus en controleer op bijwerkingen.

Embryofoetale toxiciteit en anticonceptie

Zwangere vrouwen dienen te worden ingelicht over het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.6 en 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geadviseerd te worden om een zwangerschapstest te doen in de 7 dagen voordat ze aan de behandeling met enfortumab vedotin beginnen, en effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en ten minste 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannen die met enfortumab vedotin worden behandeld, worden geadviseerd om geen kind te verwekken tijdens de behandeling en tot 9 maanden na de laatste dosis van Padcev.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd naar geneesmiddelinteracties met enfortumab vedotin. Gelijktijdige toediening van enfortumab vedotin en CYP3A4 (substraten)-gemetaboliseerde geneesmiddelen geeft geen klinisch relevant risico op het induceren van farmacokinetische interacties (zie rubriek 5.2).

Effecten van andere geneesmiddelen op enfortumab vedotin

CYP3A4-remmers, -substraten of -inductoren

Op basis van een fysiologiegebaseerd farmacokinetisch (PBPK) model, zal gelijktijdig gebruik van enfortumab vedotin met ketoconazol (een gecombineerde P-gp-remmer en sterke CYP3A4-remmer) naar verwachting de C_{max} van ongeconjugeerde MMAE en de AUC-blootstelling in geringe mate verhogen, zonder dat de ADC-blootstelling verandert. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met een krachtige CYP3A4-remmer (bijv. boceprevir, claritromycine, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol) moeten nauwkeurig worden gemonitord op tekenen van toxiciteiten.

Er wordt niet voorzien dat ongeconjugeerde MMAE de AUC zal veranderen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn (bijv. midazolam).

Sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) kunnen de blootstelling aan ongeconjugeerde MMAE met matig effect verminderen (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt een zwangerschapstest aanbevolen binnen 7 dagen voordat de behandeling wordt gestart. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en ten minste 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannen die met enfortumab vedotin worden behandeld, worden geadviseerd om geen kind te verwekken tijdens de behandeling en tot 9 maanden na de laatste dosis van Padcev.

Zwangerschap

Uit dieronderzoeken is gebleken dat Padcev de foetus schade kan toebrengen wanneer toegediend aan zwangere vrouwen. Uit onderzoek met vrouwelijke ratten naar de embryofoetale ontwikkeling is gebleken dat intraveneuze toediening van enfortumab vedotin resulteerde in kleinere aantallen levensvatbare foetussen, een geringere nestgrootte en meer voortijdige resorpties (zie rubriek 5.3). Padcev wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of enfortumab vedotin in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor met moedermelk gevoerde kinderen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Padcev en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Bij ratten is na herhaaldelijke dosistoediening van enfortumab vedotin testiculaire toxiciteit waargenomen en het middel heeft mogelijk invloed op de mannelijke vruchtbaarheid. Er is aangetoond dat MMAE aneugene eigenschappen heeft (zie rubriek 5.3). Daarom worden mannen die met dit geneesmiddel worden behandeld, aangeraden om voorafgaand aan de behandeling spermamonsers te laten invriezen en opslaan. Er zijn geen gegevens met betrekking tot het effect van Padcev op de menselijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Padcev heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij enfortumab vedotin waren alopecia (48,8%), vermoeidheid (46,8%), verminderde eetlust (44,9%), perifere sensorische neuropathie (38,7%), diarree (37,6%), nausea (36%), pruritus (33,4%), dysgeusie (29,9%), anemie (26,5%), gewicht verlaagd (23,4%), rash maculopapulair (22,9%), droge huid (21,6%), braken (18,4%), aspartaataminotransferase verhoogd (15,3%), hyperglykemie (13,1%), droog oog (12,8%), alanine-aminotransferase verhoogd (12,1%) en rash (10,4%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren diarree (2%) en hyperglykemie (2%). Negen procent van de patiënten staakte het gebruik van enfortumab vedotin vanwege bijwerkingen permanent; de meest voorkomende bijwerking ($\geq 2\%$) die leidde tot het staken van de dosering was perifere sensorische neuropathie (4%). Bijwerkingen die leidden tot onderbreken van de dosering traden op bij 44% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$) die leidden tot onderbreken van de dosering waren perifere sensorische neuropathie (15%), vermoeidheid (7%), rash maculopapulair (4%), aspartaataminotransferase verhoogd (4%), alanineaminotransferase verhoogd (4%), anemie (3%), diarree (3%) en hyperglykemie (3%). Dertig procent van de patiënten had een dosisverlaging nodig vanwege een bijwerking; de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$) die leidden tot een dosisverlaging waren perifere sensorische neuropathie (10%), vermoeidheid (5%), rash maculopapulair (4%) en verminderde eetlust (2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van enfortumab vedotin als monotherapie is onderzocht bij 680 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die tijdens klinische onderzoeken 1,25 mg/kg kregen op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus (zie tabel 3). Patiënten werden blootgesteld aan enfortumab vedotin gedurende een mediane duur van 4,7 maanden (bereik: 0,3 tot 34,8 maanden).

De bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken, worden in deze rubriek aangegeven per frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden

(<1/10 000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Anemie
Niet bekend ¹	Neutropenie, febriële neutropenie, neutrofielentelling verlaagd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hyperglykemie, verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Perifere sensorische neuropathie, dysgeusie
Vaak	Neuropathie perifeer, perifere motorische neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, paresthesie, hypo-esthesie, loopstoornis, spierzwakte
Soms	Demyeliniserende polyneuropathie, polyneuropathie, neurotoxiciteit, motorische disfunctie, dysesthesie, spieratrofie, neuralgie, peroneale zenuwverlamming, gevoelsverlies, brandend gevoel van de huid, branderig gevoel
Oogaandoeningen	
Zeer vaak	Droog oog
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Diarree, braken, nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Alopecia, pruritus, rash, rash maculopapulair, droge huid
Vaak	Geneesmiddeleneruptie, huidexfoliatie, conjunctivitis, bulleuze dermatitis, blaar, stomatitis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, eczeem, erytheem, rash erythemateus, rash maculair, rash papulair, rash pruritisch, rash vesiculair
Soms	Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, exfoliatieve rash, pemfigoïd, rash maculovesiculair, dermatitis, dermatitis allergisch, contactdermatitis, intertrigo, huidirritatie, stasisdermatitis, bloedblaar
Niet bekend ¹	Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, epidermale necrose, symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Extravasatie op infuusplaats
Onderzoeken	
Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gewicht verlaagd

¹ Gebaseerd op postmarketingervaring wereldwijd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

In totaal 590 patiënten werden onderzocht op immunogeniciteit voor 1,25 mg/kg enfortumab vedotin; bij 15 patiënten werd bevestigd dat ze bij baseline positief waren voor antidrugantilichamen (ADA), en van de patiënten die bij baseline negatief waren (n=575), waren er na baseline in totaal 16 (2,8%) positief (13 tijdelijk en 3 blijvend). Vanwege het beperkte aantal patiënten met antilichamen tegen Padcev kunnen er geen conclusies worden getrokken over een eventueel effect van immunogeniciteit op werkzaamheid, veiligheid of farmacokinetiek.

Huidreacties

In klinische onderzoeken deden zich huidreacties voor bij 55% (375) van de 680 patiënten die werden behandeld met 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. Ernstige (graad 3 of 4) huidreacties deden zich voor bij 13% (85) van de patiënten en het merendeel van deze reacties omvatte maculopapulaire huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, huiduitslag of geneesmiddeleneruptie. De mediane tijd tot de aanvang van ernstige huidreacties was 0,62 maanden (bereik: 0,1 tot 6,4 maanden). Ernstige huidreacties traden op bij 3,8% (26) van de patiënten.

In het klinische onderzoek EV-201 (n=214) verdwenen bij 75% van de patiënten die huidreacties vertoonden, de huidreacties volledig en had 14% gedeeltelijke verbetering (zie rubriek 4.4).

Hyperglykemie

In klinische onderzoeken kwam hyperglykemie (bloedglucose > 13,9 mmol/l) voor bij 14% (98) van de 680 patiënten die werden behandeld met 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. Ernstige gevallen van hyperglykemie traden op bij 2,2% van de patiënten, 7% van de patiënten kreeg ernstige (graad 3-4) hyperglykemie en bij 0,3% van de patiënten deed zich een fataal voorval voor; één betrof hyperglykemie en één betrof diabetische ketoacidose. De incidentie van hyperglykemie graad 3-4 nam overeenkomstig toe bij patiënten met een hogere BMI en bij patiënten met een hogere waarde voor hemoglobine A1C (HbA1c) bij baseline. De mediane tijd tot de aanvang van hyperglykemie was 0,6 maanden (bereik: 0,1 tot 20,3).

Bij hun laatste evaluatie in het klinische onderzoek EV-201 (n=214) waren bij 61% van de patiënten de klachten volledig opgelost en was bij 19% van de patiënten gedeeltelijke verbetering opgetreden (zie rubriek 4.4).

Perifere neuropathie

In klinische onderzoeken deed zich perifere neuropathie voor bij 52% (352) van de 680 patiënten die werden behandeld met enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Vier procent van de patiënten kreeg ernstige (graad 3-4) perifere neuropathie, waaronder sensorische en motorische voorvallen. De mediane tijd tot de aanvang van graad ≥ 2 was 4,6 maanden (bereik: 0,1 tot 15,8).

Bij hun laatste evaluatie in het klinische onderzoek EV-201 (n=214) waren bij 19% van de patiënten de klachten volledig opgelost en was bij 39% van de patiënten gedeeltelijke verbetering opgetreden (zie rubriek 4.4).

Oculaire aandoeningen

In klinische onderzoeken ervoer 30% van de patiënten droge ogen tijdens de behandeling met 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. De behandeling werd onderbroken bij 1,3% van de patiënten en 0,1% van de patiënten stopte definitief met de behandeling vanwege droge ogen. Ernstige (graad 3) droge ogen deden zich voor bij slechts 3 patiënten (0,4%). De mediane tijd tot de aanvang van droge ogen was 1,7 maanden (bereik: 0 tot 19,1 maanden) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met enfortumab vedotin. In geval van overdosering dient de patiënt nauwlettend te worden gemonitord op bijwerkingen en dient een geschikte ondersteunende behandeling te worden toegediend, rekening houdend met de halfwaardetijd van 3,6 dagen (ADC) en 2,6 dagen (MMAE).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FX13

Werkingsmechanisme

Enfortumab vedotin is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) dat zich richt op nectine-4, een adhesie-eiwit dat zich bevindt op het oppervlak van de urotheelcarcinoomcellen. Het middel bestaat uit een volledig humaan IgG1-kappa-antilichaam, geconjugeerd aan het microtubuli-ontregelende middel MMAE door middel van een protease-splitsbare maleimidocaproyl-valine-citrulline-linker. Niet-klinische gegevens wijzen erop dat de werking tegen kanker van enfortumab vedotin te danken is aan binding van het ADC aan cellen die nectine-4 tot expressie brengen, gevolgd door internalisering van het ADC-nectine-4-complex, en het vrijkomen van MMAE door proteolytische splitsing. Het vrijkomen van MMAE ontregelt het netwerk van microtubuli in de cel, wat stillegging van de celcyclus en apoptose teweegbrengt. MMAE dat vrijkomt uit cellen waarop enfortumab vedotin zich richt, kan zich verspreiden in nabijgelegen cellen met een lage expressie van nectine-4, wat resulteert in cytotoxische celdood.

Hartelektrofysiologie

Bij de aanbevolen dosis van 1,25 mg/kg zorgde enfortumab vedotin niet voor een klinisch relevante verlenging van het gemiddelde QTc-interval op basis van ecg-gegevens uit een onderzoek met patiënten met gevorderd urotheelcarcinoom.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gemetastaseerd urotheelcarcinoom

EV-301

De werkzaamheid van Padcev werd beoordeeld in het onderzoek EV-301, een open-label, gerandomiseerd, multicentrisch fase 3-onderzoek met 608 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die eerder een platinumbevattende chemotherapie hadden ondergaan en waren behandeld met een geprogrammeerde celdoodreceptor-1 (PD-1)- of geprogrammeerde celdoodligand 1 (PD-L1)-remmer. Het primaire eindpunt van het onderzoek was totale overleving (OS) en de secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS) en objectief responspercentage (ORR) (PFS en ORR werden beoordeeld door de onderzoeker aan de hand

van RECIST v1.1). De patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar hetzij 1,25 mg/kg enfortumab vedotin op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus, hetzij een van de volgende chemotherapieën bepaald door de onderzoeker: docetaxel 75 mg/m² (38%), paclitaxel 175 mg/m² (36%) of vinflunine 320 mg/m² (25%) op dag 1 van een 21-daagse cyclus.

Patiënten werden uitgesloten van het onderzoek in de volgende gevallen: actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel, aanhoudende \geq graad 2 sensorische of motorische neuropathie, bekende geschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie (hiv 1 of 2), actieve hepatitis B of C, of ongecontroleerde diabetes, gedefinieerd als HbA1c \geq 8% of HbA1c \geq 7% met bijbehorende diabetessymptomen.

De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 30 tot 88 jaar), 77% was man en de meerderheid van de patiënten was Kaukasisch (52%) of Aziatisch (33%). Alle patiënten hadden bij baseline een Eastern Cooperative Oncology Group-performance status van 0 (40%) of 1 (60%). Vijfennegentig procent (95%) van de patiënten had gemetastaseerde ziekte en 5% had lokaal gevorderde ziekte. Tachtig procent van de patiënten had viscerale metastasen, waaronder 31% met levermetastasen. Zesenzeventig procent van de patiënten had histologisch urotheelcarcinoom/overgangscelcarcinoom (TCC), 14% had overgangscelcarcinoom vermengd met een andere celhistologie en ongeveer 10% had andere histologische varianten. In totaal hadden 76 (13%) patiënten \geq 3 lijnen van eerdere systemische therapie gekregen. Tweeënvijftig procent (314) van de patiënten had eerder een PD-1-remmer gekregen, 47% (284) had eerder een PD-L1-remmer gekregen en nog eens 1% (9) van de patiënten had zowel een PD-1- als een PD-L1-remmer gekregen. Slechts 18% (111) van de patiënten vertoonde een respons op eerdere therapie met een PD-1- of PD-L1-remmer. Drieënzestig procent (383) van de patiënten had eerder een op cisplatine gebaseerde behandeling gekregen, 26% (159) had eerder een op carboplatine gebaseerde behandeling gekregen en nog eens 11% (65) had zowel een op cisplatine als een op carboplatine gebaseerde behandeling gekregen.

In tabel 4 zijn de werkzaamheidsresultaten van het onderzoek EV-301 samengevat, na een mediane follow-uptijd van 11,1 maanden (95%-BI: 10,6 tot 11,6).

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten in EV-301

Eindpunt	Padcev n=301	Chemotherapie n=307
Totale overleving		
Aantal (%) patiënten met voorvallen	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediaan in maanden (95%-BI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Hazardratio (95%-BI)	0,702 (0,556; 0,886)	
Eenzijdige p-waarde	0,00142*	
Progressievrije overleving[†]		
Aantal (%) patiënten met voorvallen	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediaan in maanden (95%-BI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Hazardratio (95%-BI)	0,615 (0,505; 0,748)	
Eenzijdige p-waarde	< 0,00001 [‡]	
Objectief responspercentage (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95%-BI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Eenzijdige p-waarde	< 0,001 [§]	

Percentage complete respons (%)	4,9	2,7
Percentage partiële respons (%)	35,8	15,2
Duur van respons bij responders		
Mediaan in maanden (95%-BI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

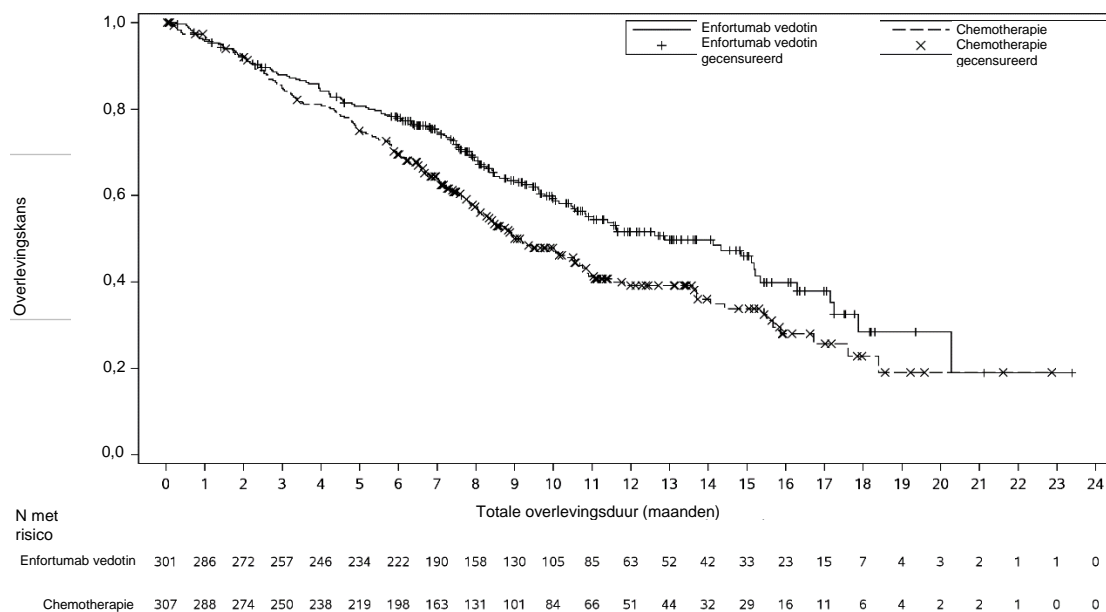
*vooraf vastgestelde werkzaamheidsgrens = 0,00679, eenzijdig (aangepast met overlidens gezien bij 301)

†geëvalueerd door beoordeling van de onderzoeker met RECIST v1.1

‡vooraf vastgestelde werkzaamheidsgrens = 0,02189, eenzijdig (aangepast met PFS1-voorvallen gezien bij 432)

§vooraf vastgestelde werkzaamheidsgrens = 0,025, eenzijdig (aangepast met 100% fractie informatie)

Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve van totale overleving



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met enfortumab vedotin in alle subgroepen van pediatrische patiënten met urotheelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De gemiddelde schatting van het distributievolumen van het ADC in steady state was 12,8 l na 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. *In vitro* varieerde de binding van MMAE aan humane plasma-eiwitten van 68% tot 82%. Het is niet waarschijnlijk dat MMAE sterk eiwitgebonden geneesmiddelen verplaatst of er zelf door wordt verplaatst. *In-vitro*-onderzoeken wijzen erop dat MMAE een substraat is van P-glycoproteïne.

Biotransformatie

Een klein deel van de MMAE die vrijkomt door enfortumab vedotin, wordt gemetaboliseerd. *In-vitro*-gegevens wijzen erop dat het metabolisme van MMAE hoofdzakelijk plaatsvindt via oxidatie door CYP3A4.

Eliminatie

De gemiddelde klaring van het ADC en van ongeconjugeerde MMAE bij de patiënten was respectievelijk 0,11 l/u en 2,11 l/u. De eliminatie van het ADC vertoonde een multi-exponentiële afname met een halfwaardetijd van 3,6 dagen.

De eliminatie van MMAE leek te worden beperkt door de snelheid van de vrijgifte door enfortumab vedotin. De eliminatie van MMAE vertoonde een multi-exponentiële afname met een halfwaardetijd van 2,6 dagen.

Uitscheiding

De uitscheiding van MMAE gebeurt hoofdzakelijk via de feces, en een kleiner gedeelte via de urine. Na een enkele dosis van een ander ADC dat MMAE bevat, werd gedurende een periode van 1 week circa 24% van de totale toegediende MMAE teruggevonden in feces en urine als onveranderde MMAE. Het merendeel van de teruggevonden MMAE werd uitgescheiden in feces (72%). Voor MMAE wordt een vergelijkbaar uitscheidingsprofiel verwacht na toediening van enfortumab vedotin.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Een farmacokinetische populatieanalyse wijst erop dat leeftijd (bereik: 24 tot 90 jaar; 60% [450/748] > 65 jaar, 19% [143/748] > 75) geen klinisch betekenisvol effect heeft op de farmacokinetiek van enfortumab vedotin.

Ras en geslacht

Uitgaand van de farmacokinetische populatieanalyse hebben ras (69% [519/748] Kaukasisch, 21% [158/748] Aziatisch, 1% [10/748] Afrikaans en 8% [61/748] anders of niet bekend) en geslacht (73% [544/748] mannelijk) geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van enfortumab vedotin.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van het ADC en ongeconjugeerde MMAE werd geëvalueerd na de toediening van 1,25 mg/kg enfortumab vedotin aan patiënten met een lichte (CrCL > 60–90 ml/min; n=272), matig ernstige (CrCL 30–60 ml/min; n=315) of ernstige (CrCL 15–< 30 ml/min; n=25) nierfunctiestoornis. Er werden geen significante verschillen gezien in de AUC-blootstelling van het ADC of van ongeconjugeerde MMAE bij patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Enfortumab vedotin is niet geëvalueerd bij patiënten met eindstadium nierziekte (CrCL < 15 ml/min).

Leverfunctiestoornis

Bij een farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van klinische onderzoeken met patiënten met gemetastaseerd UC werden er geen significante verschillen in de blootstelling aan ADC en een toename van 37% in de AUC van ongeconjugeerde MMAE gezien bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine 1 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT, of totaal bilirubine \leq ULN en ASAT > ULN, n=65) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Enfortumab vedotin is bij slechts een beperkt aantal patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (n=3) onderzocht en is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van een matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > $1,5 \times$ ULN en elke ASAT) of een levertransplantatie op de farmacokinetiek van het ADC of ongeconjugeerde MMAE is niet bekend.

Voorspellingen op basis van fysiologiegebaseerde farmacokinetische modellen

Gelijktijdig gebruik van enfortumab vedotin met ketoconazol (een gecombineerde P-gp-remmer en

sterke CYP3A-remmer) zal naar verwachting de C_{\max} en de AUC-blootstelling van ongeconjugeerde MMAE in geringe mate verhogen, zonder dat de ADC-blootstelling verandert.

Gelijktijdig gebruik van enfortumab vedotin met rifampine (een gecombineerde P-gp-remmer en sterke CYP3A-inductor) zal naar verwachting de C_{\max} en de AUC-blootstelling van ongeconjugeerde MMAE met matig effect verlagen, zonder dat de ADC-blootstelling verandert. Mogelijk wordt de totale impact van rifampine op de C_{\max} van MMAE onderschat in het PBPK-model.

Gelijktijdig gebruik van enfortumab vedotin zal naar verwachting niet van invloed zijn op de blootstelling aan midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat). *In-vitro*-onderzoeken met humane levermicrosomen wijzen erop dat MMAE CYP3A4/5 remt, maar geen andere CYP450-isoformen remt. MMAE induceerde geen belangrijke CYP450-enzymen in humane hepatocyten.

In-vitro-onderzoeken

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat MMAE een substraat is en geen remmer van de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp). Bij *in-vitro*-onderzoeken werd vastgesteld dat MMAE geen substraat was van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), multidrugresistentiegeassocieerd proteïne 2 (MRP2), organische aniontransporterende polypeptide 1B1 of 1B3 (OATP1B1 of OATP1B3), organische kationtransporter 2 (OCT2), of organische aniontransporter 1 of 3 (OAT1 of OAT3). MMAE was geen remmer van de galzoutexportpomp (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 of OATP1B3 bij klinisch relevante concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit genotoxiciteitsonderzoeken bleek dat MMAE geen waarneembaar genotoxisch potentieel had in een terugmutatietest met bacteriën (Ames-test) en in een L5178Y TK+/- muizenlymfoommutatietest. MMAE induceerde wel chromosomale afwijkingen in de micronucleustest met ratten, hetgeen in lijn is met de farmacologische werking van microtubuli-ontregelende middelen.

Huidlaesies werden waargenomen in onderzoeken met herhaaldelijke dosistoediening bij ratten (4 en 13 weken) en met apen (4 weken). De huidveranderingen waren aan het einde van een 6-weekse herstelperiode volledig reversibel.

Hyperglykemie zoals gemeld in de klinische onderzoeken was afwezig in de toxiciteitsonderzoeken met ratten en apen, en er waren geen histopathologische bevindingen in de pancreas van de twee diersoorten.

Foetale toxiciteit (een geringere nestgrootte of volledig nestverlies) werd waargenomen en de afname in de nestgrootte werd weerspiegeld in een toename van voortijdige resorpties. Het gemiddelde lichaamsgewicht van de overlevende foetussen bij een dosis van 2 mg/kg was lager dan bij de controlegroep.

Met enfortumab vedotin geassocieerde foetale skeletafwijkingen werden beschouwd als ontwikkelingsachterstanden. Een dosis van 2 mg/kg (ongeveer gelijk aan de blootstelling bij de aanbevolen dosis voor mensen) resulteerde in maternale toxiciteit, embryofoetale letaliteit en structurele misvormingen, waaronder gastroschisis, abnormaal geroteerde achterpoot, afwezige voorpoot, afwijkende ligging van inwendige organen en vergroeide cervicale wervelboog. Bovendien werden skeletafwijkingen (asymmetrische, vergroeide, onvolledig verbeende en misvormde sternbrae, misvormde cervicale wervelboog en eenzijdige ossificatie van de thoracale wervelcentra)

en verminderd foetaal gewicht waargenomen.

Testiculaire toxiciteit werd uitsluitend waargenomen bij ratten en was aan het einde van een 24-weekse herstelperiode gedeeltelijk opgeheven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine

Histidinehydrochloridemonohydraat

Trehalosedihydraat

Polysorbaat 20

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing uit de injectieflacon(s) na reconstitutie onmiddellijk te worden toegevoegd aan de infuuszak. Indien de gereconstitueerde injectieflacons niet onmiddellijk worden gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik ervan de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij bewaring in de koelkast bij 2 °C – 8 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde toe te dienen oplossing in de infuuszak

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing in de zak na verdunning in de infuuszak onmiddellijk aan de patiënt te worden toegediend. Indien de verdunde toe te dienen oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik ervan de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer zijn dan 16 uur bij bewaring in de koelkast bij 2 °C – 8 °C, inclusief de inlooptijd. Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Padcev 20 mg injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

10 ml injectieflacon van type I-glas met grijze bromobutylrubber stop, 20 mm aluminium afdichting met een groene ring en groene dop. Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Padcev 30 mg injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

10 ml injectieflacon van type I-glas met grijze bromobutylerubber stop, 20 mm aluminium afdichting met een zilverkleurige ring en gele dop. Elke doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor de bereiding en toediening

Reconstitutie in een injectieflacon voor een enkelvoudige dosis

1. Volg de procedures voor de correcte hantering en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker.
2. Gebruik een passende aseptische techniek voor de reconstitutie en bereiding van toe te dienen oplossingen.
3. Bereken de aanbevolen dosering op basis van het gewicht van de patiënt om het aantal en de sterkte (20 mg of 30 mg) van de benodigde injectieflacons te bepalen.
4. Reconstitueer elke injectieflacon als volgt en richt, indien mogelijk, de stroom steriel water voor injectie langs de wanden van de injectieflacon en niet rechtstreeks op het gevriesdroogde poeder:
 - a. 20 mg injectieflacon: Voeg 2,3 ml steriel water voor injectie toe, resulterend in 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. 30 mg injectieflacon: Voeg 3,3 ml steriel water voor injectie toe, resulterend in 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Draai elke injectieflacon langzaam rond totdat de inhoud volledig is opgelost. Laat de gereconstitueerde injectieflacon(s) gedurende ten minste 1 minuut rusten totdat de belletjes verdwenen zijn. De injectieflacon niet schudden.
6. Inspecteer de oplossing visueel op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaliserend, kleurloos tot lichtgeel en vrij van zichtbare deeltjes te zijn. Voer injectieflacons met zichtbare deeltjes of verkleuring af.

Verdunning in infuuszak

7. Trek de berekende dosishoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon(s) en breng deze over naar een infuuszak.
8. Verdun enfortumab vedotin met dextrose-oplossing 50 mg/ml (5%), natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) of Ringer-lactaatoplossing voor injectie. De infuuszak dient groot genoeg te zijn om voldoende oplosmiddel te bevatten voor een uiteindelijke concentratie van 0,3 mg/ml tot 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Verdunde oplossing van enfortumab vedotin is verenigbaar met intraveneuze infuuszakken samengesteld uit polyvinylchloride (PVC), ethylvinylacetaat, polyolefine zoals polypropyleen (PP), of i.v. flessen van polyethyleen (PE), polyethyleentereftalaatglycol-gemodificeerd en infuussets samengesteld uit PVC met een weekmaker [bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) of tris(2-ethylhexyl)trimellitaat (TOTM)], PE en met filtermembranen (poriegrootte 0,2-1,2 µm) samengesteld uit polyethersulfon, polyvinylideendifluoride of gemengde cellulose-esters.

9. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren. De zak niet schudden.
10. Inspecteer de infuuszak vóór gebruik visueel op eventuele deeltjes of verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaliserend, kleurloos tot lichtgeel en vrij

van zichtbare deeltjes te zijn. De infuuszak niet gebruiken indien deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

11. Indien in de injectieflacon voor een enkelvoudige dosis een ongebruikt gedeelte achtergebleven is, dient dit te worden afgevoerd.

Toedienen

12. Dien de infusievloeistof in 30 minuten toe via een intraveneuze lijn. Niet toedienen als intraveneuze push of bolus.

Er zijn geen gevallen waargenomen waarin gereconstitueerde oplossing onverenigbaar was met een gesloten systeem voor het overbrengen van geneesmiddelen dat was samengesteld uit acrylonitril-butadien-styreen (ABS), acryl, actieve koolstof, ethyleen-propyleen-dieen-monomeer, methacrylaat-ABS, polycarbonaat, polyisopreen, polyoxymethyleen, PP, silicone, roestvrij staal of thermoplastisch elastomeer.

13. Dien niet tegelijkertijd andere geneesmiddelen toe via dezelfde infuuslijn.
14. Inlinefilters of injectiespuitfilters (poriegrootte 0,2 – 1,2 µm, aanbevolen materialen: polyethersulfon, polyvinylideendifluoride, gemengde cellulose-esters) worden aanbevolen voor het gebruik tijdens de toediening.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Alvorens Padcev in elke lidstaat wordt gebruikt, moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het educatieve programma, met inbegrip van de communicatiemiddelen, de wijze van verspreiding en alle andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Padcev in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Padcev zullen voorschrijven, het volgende materiaal krijgen:

Het patiënteninformatiepakket:

- Bijsluiter voor de patiënt
- Patiëntkaart
 - Patiëntkaart:
 - Informatie voor patiënten dat behandeling met Padcev huidreacties kan veroorzaken, waaronder ernstige huidreacties zoals SJS, TEN of andere ernstige huiduitslag.
 - Beschrijving van de symptomen van huidreacties en dat er onmiddellijk medische hulp moet worden gezocht omdat dit tekenen van een ernstige huidreactie kunnen zijn.
 - Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op elk moment behandelen, ook in noodgevallen, dat de patiënt Padcev gebruikt.
 - Contactgegevens van de behandelende arts die Padcev heeft voorgeschreven.
 - Dient te allen tijde worden megedragen en aan elke zorgverlener worden getoond.

De vergunninghouder dient tevens in elke verpakking van het geneesmiddel een Patiëntkaart te verstrekken, waarvan de inhoud is opgenomen in bijlage III.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PADCEV 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
enfortumab vedotin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 20 mg enfortumab vedotin.
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg enfortumab vedotin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat en polysorbaat 20

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Niet schudden.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1615/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PADCEV 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
enfortumab vedotin
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg/ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PADCEV 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
enfortumab vedotin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 30 mg enfortumab vedotin.
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg enfortumab vedotin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat en polysorbaat 20

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Niet schudden.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1615/002

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PADCEV 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
enfortumab vedotin
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg/ml

6. OVERIGE

INHOUD VAN DE PATIËNTKAART

PATIËNTKAART

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Draag deze kaart **altijd** bij u, in het bijzonder wanneer u reist of een andere arts bezoekt.
- Toon de kaart aan elke arts, apotheker of verpleegkundige, bij elke medische behandeling en bij elk bezoek aan het ziekenhuis of de kliniek.
- Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts, als u last krijgt van bijwerkingen, in het bijzonder bijwerkingen die op deze kaart vermeld staan.

BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE VOOR PATIËNTEN

Padcev kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en andere ernstige huiduitslag, zoals symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem).

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende klachten heeft:

- huiduitslag of jeuk die steeds erger wordt of die na de behandeling terugkeert,
- blaarvorming of vervelling,
- pijnlijke wondjes of zweren in de mond of de neus, de keel of de schaamstreek,
- koorts of griepachtige klachten,
- of gezwollen lymfeklieren.

Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige huidreactie die kan optreden terwijl u dit geneesmiddel krijgt, vooral tijdens de eerste paar weken van uw behandeling. Als dit gebeurt, zal uw arts u in de gaten houden en geeft hij of zij u mogelijk een geneesmiddel om uw huidaanandoening mee te behandelen. Uw arts kan de behandeling onderbreken of stoppen als uw huidreactie verergert. Heeft u nog vragen over uw behandeling, neem dan contact op met uw arts.

BELANGRIJKE INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

- Deze patiënt wordt behandeld met Padcev (enfortumab vedotin), dat ernstige huidreacties kan veroorzaken, waaronder SJS en TEN (voornamelijk tijdens de eerste behandelingscyclus).
- Tot de symptomen behoren huiduitslag of jeuk die steeds erger wordt of die na de behandeling terugkeert, blaarvorming of vervelling, pijnlijke wondjes of zweren in de mond of de neus, de keel of de schaamstreek, koorts of griepachtige klachten of gezwollen lymfeklieren.
- Koorts of griepachtige klachten kunnen het eerste teken zijn van een huidreactie. Patiënten moeten vanaf de eerste cyclus en gedurende de gehele behandeling worden gecontroleerd op huidreacties. Lokale corticosteroiden/antihistaminica kunnen worden overwogen voor lichte tot matig ernstige huidreacties.
- Bij vermoeden van SJS of TEN of als bulleuze laesies optreden, de behandeling **onmiddellijk** onderbreken en doorverwijzen naar de gespecialiseerde zorg; histologische bevestiging is van cruciaal belang voor vroege herkenning, aangezien diagnose en interventie de prognose kunnen verbeteren.
- Indien SJS of TEN, graad 4 of recidiverende huidreacties van graad 3 optreden, de behandeling definitief stopzetten.
- Stop de behandeling bij graad 2 met koorts, verergering van graad 2 of graad 3 huidreacties tot graad ≤ 1 en hervat de behandeling met dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging met één niveau; overweeg doorverwijzing naar de gespecialiseerde zorg.

Neem voor meer informatie contact op met de hematoloog/oncoloog van de patiënt en raadpleeg de productinformatie voor enfortumab vedotin die beschikbaar is op <https://www.ema.europa.eu/>.

Mijn naam: _____

Mijn telefoonnummer: _____

Contactpersoon voor noodgevallen: _____

Telefoonnummer voor noodgevallen: _____

Naam van de hematoloog/oncoloog/oncologieverpleegkundige: _____

Telefoonnummer: _____

Telefoonnummer na kantooruren: _____

Naam van mijn ziekenhuis: _____

Telefoonnummer van mijn ziekenhuis: _____

PADCEV startdatum: _____

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Padcev 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Padcev 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie enfortumab vedotin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Padcev en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Padcev en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Padcev bevat de werkzame stof enfortumab vedotin, die bestaat uit een monoklonaal antilichaam gekoppeld aan een stof die bedoeld is om kankercellen te doden. Het monoklonale antilichaam herkent bepaalde kankercellen en levert de stof af aan de kankercellen.

Dit geneesmiddel wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van een type kanker dat blaaskanker (urotheelcarcinoom) wordt genoemd. Mensen krijgen Padcev als hun kanker zich heeft verspreid of als verwijdering door middel van een operatie niet mogelijk is.

Padcev wordt gegeven aan mensen die immunotherapie hebben gekregen en ook een chemotherapie die platinum bevat.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u:

- een van de volgende huidreacties heeft:
 - o huiduitslag of jeuk die steeds erger wordt of die na de behandeling terugkeert;
 - o blaarvorming of vervelling;
 - o pijnlijke wondjes of zweren in de mond of neus, de keel of de schaamstreek;
 - o koorts of griepachtige klachten;
 - o of gezwollen lymfeklieren.

Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige huidreactie die kan optreden terwijl u dit geneesmiddel krijgt, vooral tijdens de eerste paar weken van uw behandeling. Als dit gebeurt, zal uw arts u in de gaten houden en geeft hij of zij u mogelijk een geneesmiddel om uw huidprobleem mee te behandelen. Hij of zij kan de behandeling onderbreken totdat de klachten verminderd zijn. Als uw huidreactie erger wordt, kan de arts uw behandeling stopzetten.

U vindt deze informatie ook op de Patiëntkaart die in de verpakking meegeleverd is. Het is belangrijk dat u deze Patiëntkaart bij u draagt en laat zien aan alle zorgverleners die u ziet.

- een of meer klachten van een hoge bloedsuikerspiegel heeft, zoals: vaak plassen, toegenomen dorst, wazig zien, verwardheid, suf voelen, verminderde eetlust, fruitachtig ruikende adem, misselijkheid, braken of maagpijn. Tijdens de behandeling kunt u een hoge bloedsuikerspiegel krijgen.
- een of meer klachten van zenuwproblemen (neuropathie) heeft, zoals een doof gevoel, tintelen of een tintelend gevoel in uw handen of voeten, of spierzwakte. Als dit gebeurt, kan uw arts de behandeling onderbreken totdat de klachten verbeterd zijn, of kan hij of zij de dosering verlagen. Als uw klachten erger worden, kan de arts uw behandeling stopzetten.
- tijdens de behandeling oogproblemen heeft, zoals droge ogen. U kunt droge ogen krijgen terwijl u Padcev krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren die nog geen 18 jaar zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Padcev nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (bijvoorbeeld ketoconazol) gebruikt. Deze kunnen de hoeveelheid Padcev in uw bloed namelijk doen toenemen. Als u deze geneesmiddelen gewoonlijk gebruikt, zal uw arts dit mogelijk veranderen en een ander geneesmiddel aan u voorschrijven gedurende de behandeling.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit middel niet gebruiken als u zwanger bent. Padcev kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

Gaat u dit geneesmiddel gebruiken en bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 12 maanden nadat u met Padcev gestopt bent.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt en schadelijk zou kunnen zijn voor uw baby. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden nadat u met Padcev gestopt bent.

Mannen die met dit middel behandeld worden, worden aangeraden om vóór de behandeling hun sperma in te laten vriezen. Mannen worden aangeraden om geen kind te verwekken tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende ten minste 9 maanden na de laatste dosis van dit geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voelt u zich tijdens de behandeling onwel? Dan mag u niet autorijden en geen machines bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U krijgt Padcev in een ziekenhuis of kliniek, onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het geven van zulke behandelingen.

Hoeveel van dit middel krijgt u?

De aanbevolen dosering van dit middel is 1,25 mg/kg op dag 1, 8 en 15 van elke 28 dagen. Uw arts beslist hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Hoe krijgt u dit middel?

U krijgt dit middel via een intraveneus infuus dat gedurende 30 minuten wordt toegediend in uw ader. Het middel wordt voor gebruik toegevoegd aan een infuuszak die ofwel glucose-oplossing, ofwel natriumchloride-oplossing ofwel Ringer-lactaatoplossing bevat.

Heeft u een dosis van dit middel overgeslagen?

Het is belangrijk dat u naar alle afspraken komt om Padcev te krijgen. Als u niet naar een afspraak kunt komen, vraag dan uw arts om een nieuwe afspraak te maken voor uw volgende dosis van dit middel.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling van Padcev, tenzij u dit eerst met uw arts heeft besproken. Als u stopt met de behandeling, kan ook het effect van dit middel stoppen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Een aantal mogelijke bijwerkingen kan ernstig zijn:

- **Huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrose en andere ernstige huiduitslag, zoals symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem).** Vertel het uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende tekenen van een ernstige huidreactie heeft: huiduitslag of jeuk die steeds erger wordt of die na de behandeling terugkeert, blaarvorming of vervelling, pijnlijke wondjes of zweren in de mond, neus, keel of de schaamstreek, koorts of griepachtige klachten of gezwollen lymfeklieren (frequentie niet bekend).
- **Hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie).** Vertel het uw arts onmiddellijk als u een of meer klachten van een hoge bloedsuikerspiegel heeft, zoals: vaak plassen, toegenomen dorst, wazig zien, verwardheid, suf voelen, verminderde eetlust, fruitachtig ruikende adem, misselijkheid, braken of maagpijn (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten).
- **Zenuwproblemen (perifere neuropathie, zoals motorische neuropathie, sensomotorische neuropathie, paresthesie, hypo-esthesie en spierzwakte).** Vertel het uw arts onmiddellijk als u een verdoofd gevoel, tintelen of een tintelend gevoel in uw handen of voeten, of spierzwakte krijgt (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 patiënten).
- **Lekken van Padcev vanuit uw ader in de weefsels rondom de infuusplaats (extravasatie).** Vertel het uw arts of roep onmiddellijk medische hulp in als u roodheid, zwelling, jeuk of ongemak op de infuusplaats krijgt. Als Padcev vanuit de injectieplaats of de ader in de nabijgelegen huid en weefsels lekt, kan het middel een reactie op de infuusplaats veroorzaken. Dergelijke reacties kunnen optreden vlak nadat u een infuus heeft gekregen, maar soms pas enkele dagen na uw infuus (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 patiënten).

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede)
- misselijkheid, diarree en braken
- vermoeidheid
- verminderde eetlust
- veranderde smaak
- droge ogen
- haarverlies
- gewichtsverlies
- droge of jeukende huid
- huiduitslag
- platte of rode, verhoogde bultjes op de huid
- verhoogde leverenzymen (aspartaataminotransferase [ASAT] of alanineaminotransferase [ALAT])

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- afwijkend looppatroon (loopstoornis)
- roodheid van het oog
- jeukende huid (netelroos)
- roodheid van de huid
- ontstoken, jeukende, kapotte huid of ruwe plekken
- roodheid en tintelend gevoel op de handpalmen of voetzolen
- huidafschilfering
- zweren in de mond (mondulcus)
- huiduitslag met de bijbehorende klachten: jeuk, roodheid, rode bulten of rode vlekken op de huid, met vocht gevulde blaren, grote blaren, huidlaesies

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- huidirritatie
- brandend gevoel van de huid
- problemen die invloed hebben op het zenuwstelsel die vreemde sensaties of problemen met bewegen veroorzaken
- spierverslies
- bloedblaar
- allergische reactie op de huid
- uitslag met de bijbehorende klachten: schietschijfachtige vlekken, huidafschilfering, platte met vocht gevulde blaar
- huidafschilfering over het hele lichaam
- ontsteking in huidplooien, waaronder in de lies
- blaren of op blaren lijkende plekken op de huid
- ontsteking of jeuk alleen op de benen en voeten

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar.

De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar een eventueel ongebruikt gedeelte van de infuusoplossing niet voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enfortumab vedotin.
- Eén injectieflacon van 20 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg enfortumab vedotin
- Eén injectieflacon van 30 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg enfortumab vedotin
- Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 10 mg enfortumab vedotin

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat en polysorbaat 20.

Hoe ziet Padcev eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Padcev poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is een wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

Padcev wordt geleverd in een doos met daarin 1 glazen injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

Fabrikant

Astellas Ireland Co. Ltd

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB

Tel.: +370 37 408 681

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
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 hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

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 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800783 5018

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor de bereiding en toediening

Reconstitutie in een injectieflacon voor een enkelvoudige dosis

1. Volg de procedures voor de correcte hantering en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker.
2. Gebruik een passende aseptische techniek voor de reconstitutie en bereiding van toe te dienen oplossingen.
3. Bereken de aanbevolen dosering op basis van het gewicht van de patiënt om het aantal en de sterkte (20 mg of 30 mg) van de benodigde injectieflacons te bepalen.
4. Reconstitueer elke injectieflacon als volgt en richt, indien mogelijk, de stroom steriel water voor injectie langs de wanden van de injectieflacon en niet rechtstreeks op het gevriesdroogde poeder:
 - a. 20 mg injectieflacon: Voeg 2,3 ml steriel water voor injectie toe, resulterend in 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. 30 mg injectieflacon: Voeg 3,3 ml steriel water voor injectie toe, resulterend in 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Draai elke injectieflacon langzaam rond totdat de inhoud volledig is opgelost. Laat de gereconstitueerde injectieflacon(s) gedurende ten minste 1 minuut rusten totdat de belletjes verdwenen zijn. De injectieflacon niet schudden.
6. Inspecteer de oplossing visueel op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaliserend, kleurloos tot lichtgeel en vrij van zichtbare deeltjes te zijn. Voer injectieflacons met zichtbare deeltjes of verkleuring af.

Verdunning in infuuszak

7. Trek de berekende dosishoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon(s) en breng deze over naar een infuuszak.
8. Verdun enfortumab vedotin met dextrose-oplossing 50 mg/ml (5%), natriumchloride-oplossing 9 ml/mg (0,9%) of Ringer-lactaatoplossing voor injectie. De infuuszak dient groot genoeg te zijn om voldoende oplosmiddel te bevatten voor een uiteindelijke concentratie van 0,3 mg/ml tot 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Verdunde oplossing van enfortumab vedotin is verenigbaar met intraveneuze infuuszakken samengesteld uit polyvinylchloride (PVC), ethylvinylacetaat, polyolefine zoals polypropyleen (PP), of i.v. flessen van polyethyleen (PE), polyethyleentereftalaat glycol-gemodificeerd en infuussets samengesteld uit PVC met een weekmaker [bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) of tris(2-ethylhexyl)trimellitaat (TOTM)], PE en met filtermembranen (poriegrootte 0,2-1,2 µm) samengesteld uit polyethersulfon, polyvinylideendifluoride of gemengde cellulose-esters.

9. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren. De zak niet schudden.
10. Inspecteer de infuuszak vóór gebruik visueel op eventuele deeltjes of verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaliserend, kleurloos tot lichtgeel en vrij van zichtbare deeltjes te zijn. De infuuszak niet gebruiken indien deeltjes of verkleuring worden waargenomen.
11. Indien in de injectieflacon voor een enkelvoudige dosis een ongebruikt gedeelte achtergebleven is, dient dit te worden afgevoerd.

Toedienen

12. Dien de infusievloeistof in 30 minuten toe via een intraveneuze lijn. Niet toedienen als intraveneuze push of bolus.

Er zijn geen gevallen waargenomen waarin gereconstitueerde oplossing onverenigbaar was met een gesloten systeem voor het overbrengen van geneesmiddelen dat was samengesteld uit acrylonitril-butadien-styreen (ABS), acryl, actieve koolstof, ethyleen-propyleen-dieen-monomeer, methacrylaat-ABS, polycarbonaat, polyisopreen, polyoxymethyleen, PP, silicone, roestvrij staal of thermoplastisch elastomeer.

13. Dien niet tegelijkertijd andere geneesmiddelen toe via dezelfde infuuslijn.
14. Inlinefilters of injectiespuitfilters (poriegrootte 0,2 – 1,2 µm, aanbevolen materialen: polyethersulfon, polyvinylideendifluoride, gemengde cellulose-esters) worden aanbevolen voor het gebruik tijdens de toediening.

Afvoeren

Padcev is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.