

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, in combinatie met pembrolizumab, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die in aanmerking komen voor platinumbevattende chemotherapie.

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

Als monotherapie is de aanbevolen dosering van enfortumab vedotin 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.

Bij toediening in combinatie met pembrolizumab is de aanbevolen dosering enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (tot maximaal 125 mg voor patiënten ≥ 100 kg), toegediend via een intraveneus infuus gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van elke 3-weekse (21-daagse) cyclus totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. De aanbevolen dosis pembrolizumab is hetzij 200 mg elke 3 weken hetzij 400 mg elke 6 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Patiënten dienen pembrolizumab toegediend te krijgen na enfortumab vedotin, indien ze beide geneesmiddelen op dezelfde dag krijgen. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van pembrolizumab voor meer informatie over de dosering van pembrolizumab.

Tabel 1. Aanbevolen dosisverlagingen van enfortumab vedotin bij bijwerkingen

	Dosisniveau
Aanvangsdosis	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 van enfortumab vedotin 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 verwijs 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	- 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)	- Onderbreek totdat verhoogde bloedglucose is verbeterd tot $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). - Hervat de behandeling op dezelfde dosis.
Pneumonitis/ interstitiële longziekte (ILD)	Graad 2	Onderbreek tot graad ≤ 1, hervat de behandeling op dezelfde dosis of overweeg dosisverlaging van één niveau (zie tabel 1).
	Graad ≥ 3	Definitief stopzetten.
Perifere neuropathie	Graad 2	- 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 of ernstige leverfunctiestoornis. Leverfunctiestoornissen zullen naar verwachting de systemische blootstelling aan MMAE (het cytotoxische geneesmiddel) verhogen; patiënten moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen. Door beperkte data bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornissen kan er geen specifieke dosis worden aanbevolen (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(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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.

Lichte tot matig ernstige huidreacties, voornamelijk maculopapulaire rash, zijn gemeld bij gebruik van enfortumab vedotin. De incidentie van huidreacties was hoger wanneer enfortumab vedotin werd gegeven in combinatie met pembrolizumab in vergelijking met enfortumab vedotin als monotherapie (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.

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 corticosteroïden 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 graad 3 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).

Pneumonitis/ILD

Ernstige, levensbedreigende of fatale pneumonitis/ILD zijn voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met enfortumab vedotin. De incidentie van pneumonitis/ILD, waaronder ernstige voorvallen, was hoger wanneer enfortumab vedotin werd gegeven in combinatie met pembrolizumab in vergelijking met enfortumab vedotin als monotherapie (zie rubriek 4.8).

Controleer patiënten op tekenen en symptomen die wijzen op pneumonitis/ILD, zoals hypoxie, hoesten, dyspneu of interstitiële infiltraten bij radiologisch onderzoek. Corticosteroïden moeten worden toegediend bij voorvallen van graad ≥ 2 (bijv. initiële dosis van 1-2 mg/kg/dag prednison of gelijkwaardig, gevolgd door een geleidelijke afname).

Onderbreek de behandeling met Padcev bij pneumonitis/ILD van graad 2 en overweeg dosisverlaging. De behandeling met Padcev dient definitief te worden stopgezet bij pneumonitis/ILD van graad ≥ 3 (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).

Ernstige infecties

Ernstige infecties, zoals sepsis of pneumonie (inclusief fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten die met Padcev werden behandeld. Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden van mogelijke ernstige infecties.

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 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannen die met enfortumab vedotin worden behandeld, worden geadviseerd om geen kind te verwekken tijdens de behandeling en ten minste 4 maanden na de laatste dosis van Padcev.

Patiënteninformatiepakket

De voorschrijver moet de risico's van behandeling met Padcev, waaronder combinatietherapie met pembrolizumab, bespreken met de patiënt. Bij elk recept dienen het patiënteninformatiepakket en de patiëntkaart te worden verstrekt aan de patiënt.

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 CYP3A-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 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannen die met enfortumab vedotin worden behandeld, worden geadviseerd om geen kind te verwekken tijdens de behandeling en ten minste 4 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 embryofetale 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 spermamonsters 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

Enfortumab vedotin als monotherapie

De veiligheid van enfortumab vedotin werd beoordeeld als monotherapie bij 793 patiënten die ten minste één dosis enfortumab vedotin 1,25 mg/kg kregen in twee fase 1-onderzoeken (EV-101 en EV-102), drie fase 2-onderzoeken (EV-103, EV-201 en EV-203) en één fase 3-onderzoek (EV-301) (zie tabel 3). Patiënten werden gedurende een mediane duur van 4,7 maanden blootgesteld aan enfortumab vedotin (bereik: 0,3 tot 55,7 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen bij enfortumab vedotin waren alopecia (47,7%), verminderde eetlust (47,2%), vermoeidheid (46,8%), diarree (39,1%), perifere sensorische neuropathie (38,5%), nausea (37,8%), pruritus (33,4%), dysgeusie (30,4%), anemie (29,1%), gewicht verlaagd (25,2%), rash maculopapulair (23,6%), droge huid (21,8%), braken (18,7%), aspartaataminotransferase verhoogd (17%), hyperglykemie (14,9%), droog oog (12,7%), alanine-aminotransferase verhoogd (12,7%) en rash (11,6%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) waren diarree (2,1%) en hyperglykemie (2,1%). Eenentwintig procent van de patiënten stopte permanent met enfortumab vedotin vanwege bijwerkingen; de meest voorkomende bijwerking ($\geq 2\%$) die leidde tot stopzetting, was perifere sensorische neuropathie (4,8%). Bijwerkingen die leidden tot onderbreken van de dosering, kwamen voor op bij 62% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$) die leidden tot onderbreken van de dosering waren perifere sensorische neuropathie (14,8%), vermoeidheid (7,4%), rash maculopapulair (4%), aspartaataminotransferase verhoogd (3,4%), alanineaminotransferase verhoogd (3,2%), anemie (3,2%), hyperglykemie (3,2%), neutrofielentelling verlaagd (3%), diarree (2,8%), rash (2,4%) en perifere motorische neuropathie (2,1%). Achtendertig 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 (10,3%), vermoeidheid (5,3%), rash maculopapulair (4,2%) en verminderde eetlust (2,1%).

Enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab

Raadpleeg de SmPC van pembrolizumab wanneer enfortumab vedotin wordt toegediend in combinatie met pembrolizumab voordat de behandeling wordt gestart.

De veiligheid van enfortumab vedotin werd beoordeeld in combinatie met pembrolizumab bij 564 patiënten die ten minste één dosis enfortumab vedotin 1,25 mg/kg kregen in combinatie met pembrolizumab in één fase 2-studie (EV-103) en één fase 3-studie (EV-302) (zie tabel 3). Patiënten werden gedurende een mediane duur van 9,4 maanden blootgesteld aan enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab (bereik: 0,3 tot 34,4 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen met enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab waren perifere sensorische neuropathie (53,4%), pruritus (41,1%), vermoeidheid (40,4%), diarree (39,2%), alopecia (38,5%), rash maculopapulair (36%), gewichtsverlies (36%), verminderde eetlust (33,9%), nausea (28,4%), anemie (25,7%), dysgeusie (24,3%), droge huid (18,1%), alanine-aminotransferase verhoogd (16,8%), hyperglykemie (16,7%), aspartaataminotransferase verhoogd (15,4%), droog oog (14,4%), braken (13,3%), rash maculair (11,3%), hypothyreoïdie (10,5%) en neutropenie (10,1%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) waren diarree (3%) en pneumonitis (2,3%). Zesendertig procent van de patiënten stopte permanent met enfortumab vedotin vanwege bijwerkingen; de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$) die leidden tot stopzetting, waren perifere sensorische neuropathie (12,2%) en rash maculopapulair (2%).

Bijwerkingen die leidden tot onderbreken van de toediening, kwamen voor bij 72% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$) die leidden tot onderbreken van de toediening waren perifere sensorische neuropathie (17%), rash maculopapulair (6,9%), diarree (4,8%), vermoeidheid (3,7%), pneumonitis (3,7%), hyperglykemie (3,4%), neutropenie (3,2%), alanine-aminotransferase verhoogd (3%), pruritus (2,3%) en anemie (2%).

Bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging van enfortumab vedotin deden zich voor bij 42,4% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$) die leidden tot dosisverlaging waren perifere sensorische neuropathie (9,9%), rash maculopapulair (6,4%), vermoeidheid (3,2%), diarree (2,3%) en neutropenie (2,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken met enfortumab vedotin als monotherapie of in combinatie met pembrolizumab, of gemeld tijdens postmarketing gebruik van enfortumab vedotin, worden in deze rubriek weergegeven per frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); 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 bij patiënten behandeld met enfortumab vedotin

	Monotherapie	In combinatie met pembrolizumab
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Vaak	Sepsis, pneumonie	Sepsis, pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak	Anemie	Anemie
Vaak	Trombocytopenie	Trombocytopenie
Niet bekend ¹	Neutropenie, febriele neutropenie, neutrofielentelling verlaagd	Neutropenie, febriele neutropenie, neutrofielentelling verlaagd
Endocriene aandoeningen		
Zeer vaak		Hypothyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak	Hyperglykemie, verminderde eetlust	Hyperglykemie, verminderde eetlust
Niet bekend ¹	Diabetische ketoacidose	Diabetische ketoacidose
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Perifere sensorische neuropathie, dysgeusie	Perifere sensorische neuropathie, dysgeusie
Vaak	Neuropathie perifeer, perifere motorische neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, paresthesie, hypo-esthesie, loopstoornis, spierzwakte	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	Neurotoxiciteit, dysesthesie, myasthenia gravis, neuralgie, peroneale zenuwverlamming, brandend gevoel van de huid
Oogaandoeningen		
Zeer vaak	Droog oog	Droog oog
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeer vaak		Pneumonitis/ILD ²
Vaak	Pneumonitis/ILD ²	

Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Diarree, braken, nausea	Diarree, braken, nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak	Alopecia, pruritus, rash, rash maculopapulair, droge huid	Alopecia, pruritus, rash maculopapulair, droge huid, rash maculair
Vaak	Geneesmiddelen-eruptie, huidexfoliatie, conjunctivitis, bulleuze dermatitis, blaar, stomatitis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, eczeem, erytheem, rash erythemateus, rash maculair, rash papulair, rash pruritisch, rash vesiculair	Rash, huidexfoliatie, conjunctivitis, bulleuze dermatitis, blaar, stomatitis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, eczeem, erytheem, rash erythemateus, rash papulair, rash pruritisch, rash vesiculair, erythema multiforme, dermatitis
Soms	Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, exfoliatieve rash, pemfigoïd, rash maculovesiculair, dermatitis, dermatitis allergisch, contactdermatitis, intertrigo, huidirritatie, stasisdermatitis, bloedblaar	Geneesmiddelen-eruptie, gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, exfoliatieve rash, pemfigoïd, contactdermatitis, huidirritatie, stasisdermatitis
Niet bekend ¹	Toxische epidermale necrolyse, hyperpigmentatie van de huid, huidverkleuring, pigmentatiestoornis, syndroom van Stevens-Johnson, epidermale necrose, symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem	Toxische epidermale necrolyse, hyperpigmentatie van de huid, huidverkleuring, pigmentatiestoornis, syndroom van Stevens-Johnson, epidermale necrose, symmetrisch geneesmiddelgerelateerd intertrigineus en flexuraal exantheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Vaak		Myositis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak	Vermoeidheid	Vermoeidheid
Vaak	Extravasatie op infuusplaats	Extravasatie op infuusplaats
Onderzoeken		
Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gewicht verlaagd	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gewicht verlaagd
Vaak		Lipase verhoogd
Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties		
Vaak	Infusiegerelateerde reactie	Infusiegerelateerde reactie

¹ Gebaseerd op postmarketingervaring wereldwijd.

² Inclusief: acuut ademhalingsnoodsyndroom, auto-immuun longziekte, immuungemedieerde longziekte, interstitiële longziekte, longopaciteit, organiserende longontsteking, pneumonitis, longfibrose, pulmonale toxiciteit en sarcoïdose.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

In totaal 697 patiënten werden onderzocht op immunogeniciteit voor 1,25 mg/kg enfortumab vedotin als monotherapie; bij 16 patiënten werd bevestigd dat ze bij baseline positief waren voor antidrugantilichamen (ADA), en van de patiënten die bij baseline negatief waren (n=681), waren er na baseline in totaal 24 (3,5%) positief.

In totaal 490 patiënten werden onderzocht op immunogeniciteit voor enfortumab vedotin na enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab; bij 24 patiënten werd bevestigd dat ze bij baseline positief waren voor ADA, en van de patiënten die bij baseline negatief waren (N=466), waren er na baseline in totaal 14 (3%) positief. De incidentie van tijdens de behandeling optredende anti-enfortumab vedotin-antilichaamvorming was consistent bij beoordeling na toediening van enfortumab vedotin als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.

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 met enfortumab vedotin als monotherapie, kwamen huidreacties voor bij 57% (452) van de 793 patiënten die werden behandeld met 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. Ernstige (graad 3 of 4) huidreacties kwamen voor bij 14% (108) van de patiënten en het merendeel van deze reacties omvatte rash maculopapulair, stomatitis, erythemateuze huiduitslag, huiduitslag of geneesmiddelen-eruptie. De mediane tijd tot de aanvang van ernstige huidreacties was 0,7 maanden (bereik: 0,1 tot 8,2 maanden). Ernstige huidreacties kwamen voor bij 4,3% (34) van de patiënten. Van de patiënten bij wie huidreacties voorkwamen en van wie er gegevens waren over resolutie (N=366), had 61% volledige resolutie, 24% gedeeltelijke verbetering en 15% geen verbetering ten tijde van hun laatste beoordeling. Van de 39% van de patiënten met residuele huidreacties bij de laatste beoordeling had 38% bijwerkingen van graad ≥ 2 .

In klinische onderzoeken met enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab kwamen huidreacties voor bij 70% (392) van de 564 patiënten en een meerderheid van deze huidreacties omvatte rash maculopapulair, rash maculair en rash papulair. Ernstige (graad 3 of 4) huidreacties kwamen voor bij 17% (97) van de patiënten (graad 3: 16%, graad 4: 1%). De mediane tijd tot de aanvang van ernstige huidreacties was 1,7 maanden (bereik: 0,1 tot 17,2 maanden). Van de patiënten bij wie huidreacties voorkwamen en van wie er gegevens waren over resolutie (N=391), had 59% volledige resolutie, 30% gedeeltelijke verbetering en 10% geen verbetering ten tijde van hun laatste beoordeling. Van de 41% van de patiënten met residuele huidreacties bij de laatste beoordeling had 27% bijwerkingen van graad ≥ 2 .

Pneumonitis/ILD

In klinische onderzoeken met enfortumab vedotin als monotherapie kwam pneumonitis/ILD voor bij 26 (3,3%) van de 793 patiënten die werden behandeld met 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. Minder dan 1% van de patiënten kreeg ernstige (graad 3 of 4) pneumonitis/ILD (graad 3: 0,5%, graad 4: 0,3%). Pneumonitis/ILD leidde tot stopzetting van enfortumab vedotin bij 0,5% van de patiënten. Er waren geen sterfgevallen ten gevolge van pneumonitis/ILD. De mediane tijd tot het optreden van

pneumonitis/ILD, ongeacht graad, was 2,7 maanden (bereik: 0,6 tot 6,0 maanden) en de mediane duur was 1,6 maanden (bereik: 0,1 tot 43,0 maanden). Van de 26 patiënten die pneumonitis/ILD kregen, verdwenen bij 8 (30,8%) de symptomen volledig.

In klinische onderzoeken met enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab kwam pneumonitis/ILD voor bij 58 (10,3%) van de 564 patiënten. Ernstige (graad 3 of 4) pneumonitis/ILD kwam voor bij 20 patiënten (graad 3: 3,0%, graad 4: 0,5%). Pneumonitis/ILD leidde tot stopzetting van enfortumab vedotin bij 2,1% van de patiënten. Bij twee patiënten verliep de pneumonitis/ILD fataal. De mediane tijd tot het optreden van pneumonitis/ILD ongeacht de graad was 4 maanden (bereik: 0,3 tot 26,2 maanden).

Hyperglykemie

In klinische onderzoeken met enfortumab vedotin als monotherapie kwam hyperglykemie (bloedglucose > 13,9 mmol/l) voor bij 17% (133) van de 793 patiënten die werden behandeld met 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. Ernstige gevallen van hyperglykemie kwamen voor bij 2,5% van de patiënten, 7% van de patiënten kreeg ernstige (graad 3 of 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 0,5 maanden (bereik: 0 tot 20,3).

Van de patiënten bij wie hyperglykemie voorkwam en van wie er gegevens waren over resolutie ervan (N=106), had 66% volledige resolutie, 19% gedeeltelijke verbetering en 15% geen verbetering ten tijde van hun laatste beoordeling. Van de 34% patiënten met residuele hyperglykemie bij de laatste beoordeling had 64% bijwerkingen van graad ≥ 2 .

Perifere neuropathie

In klinische onderzoeken met enfortumab vedotin als monotherapie deed zich perifere neuropathie voor bij 53% (422) van de 793 patiënten die werden behandeld met enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Vijf procent van de patiënten kreeg ernstige (graad 3 of 4) perifere neuropathie, waaronder sensorische en motorische voorvallen. De mediane tijd tot de aanvang van graad ≥ 2 perifere neuropathie was 5 maanden (bereik: 0,1 tot 20,2). Van de patiënten bij wie neuropathie voorkwam en van wie er gegevens waren over resolutie ervan (N=340), had 14% volledige resolutie, 46% gedeeltelijke verbetering en 41% geen verbetering ten tijde van hun laatste beoordeling. Van de 86% van de patiënten met residuele neuropathie bij de laatste beoordeling had 51% bijwerkingen van graad ≥ 2 .

Oculaire aandoeningen

In klinische onderzoeken met enfortumab vedotin als monotherapie ervoer 30% van de patiënten droge ogen tijdens de behandeling met 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. De behandeling werd onderbroken bij 1,5% 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 30,6 maanden).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab is onderzocht bij 173 patiënten < 65 jaar en 391 patiënten ≥ 65 jaar.

Over het algemeen was de frequentie van bijwerkingen hoger bij patiënten ≥ 65 jaar vergeleken met patiënten < 65 jaar, met name van ernstige bijwerkingen (respectievelijk 56,3% en 35,3%) en bijwerkingen van ≥ graad 3 (respectievelijk 80,3% en 64,2%), vergelijkbaar met waarnemingen bij chemotherapie.

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, apoptose, en immunogene celdood 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. De combinatie van enfortumab vedotin met PD-1-remmers resulteert in verbeterde anti-tumoractiviteit, consistent met de complementaire mechanismen van de door MMAE geïnduceerde celcytotoxiciteit en inductie van immunogene celdood, plus de up-regulatie van de immuunfunctie door PD-1 remming.

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

Enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab

Eerder onbehandeld lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom

EV-302 (KEYNOTE-A39)

De werkzaamheid van Padcev in combinatie met pembrolizumab werd beoordeeld in het onderzoek EV-302 (KEYNOTE-A39), een open-label, gerandomiseerd, multicentrisch fase 3-onderzoek waaraan 886 patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom deelnamen die niet eerder systemische therapie kregen voor een lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Patiënten die neoadjuvante chemotherapie kregen of die na cystectomie adjuvante chemotherapie kregen, werden opgenomen in het onderzoek indien het recidief zich voordeed > 12 maanden na afronding van de behandeling. Patiënten werden geacht niet in aanmerking te komen voor cisplatine indien ze aan ten minste één van de volgende criteria voldeden: glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) tussen 30-59 ml/min, ECOG-performance status (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 , gehoorverlies graad ≥ 2 of hartfalen NYHA-klasse III (New York Heart Association).

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab (arm A) of gemcitabine en een platinumbevattende chemotherapie (cisplatine of carboplatine) (arm B). Patiënten in arm A kregen enfortumab vedotin 1,25 mg/kg als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van een 21-daagse cyclus gevolgd door pembrolizumab 200 mg op dag 1 van een 21-daagse cyclus ongeveer 30 minuten na enfortumab vedotin. Patiënten in arm B kregen gemcitabine 1 000 mg/m² toegediend op dag 1 en 8 van een 21-daagse cyclus met cisplatine 70 mg/m² of carboplatine (AUC = 4,5 of 5 mg/ml/min volgens lokale richtlijnen) toegediend op dag 1 van een 21-daagse cyclus. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of voltooiing van het maximale aantal behandelingscycli (chemotherapie: 6 cycli, pembrolizumab: 35 cycli, enfortumab vedotin: geen maximaal aantal).

De patiënten die door middel van randomisatie waren ingedeeld in de arm met gemcitabine en een platinumbevattende chemotherapie, mochten onderhoudsimmunotherapie (bijv. avelumab) krijgen. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van het in aanmerking komen voor cisplatine (in aanmerking versus niet in aanmerking), PD-L1-expressie (CPS ≥ 10 versus CPS < 10) en aanwezigheid van levermetastasen (aanwezig versus afwezig). PD-L1-expressie werd gebaseerd op de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-kit.

Patiënten werden uitgesloten van het onderzoek in de volgende gevallen: actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel, aanhoudende sensorische of motorische neuropathie graad ≥ 2 , ongecontroleerde diabetes gedefinieerd als hemoglobine A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ of HbA1c $\geq 7\%$ met bijbehorende diabetesymptomen, auto-immuunziekte of een medische aandoening waarvoor immuunsuppressie nodig was, pneumonitis of andere vormen van interstitiële longziekte.

De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik: 22 tot 91); 77% was man; en de meerderheid waren Kaukasisch (67%) of Aziatisch (22%). Patiënten hadden een baseline ECOG-performance status van 0 (49%), 1 (47%) of 2 (3%). Zevenenveertig procent van de patiënten had een gedocumenteerde baseline HbA1c van < 5,7%. Bij baseline had 95% van de patiënten gemetastaseerd urotheelcarcinoom en 5% van de patiënten had niet-reseceerbaar urotheelcarcinoom. Tweeënzeventig procent van de patiënten had bij baseline viscerale metastase, waaronder 22% met levermetastasen. Vijfentachtig procent van de patiënten had histologische urotheelcarcinoom (UC), 6% had plaveiseldifferentiatie bij UC en 2% had andere histologische varianten bij UC. Zesenveertig procent van de patiënten kwam niet in aanmerking voor cisplatine en 54% kwam in aanmerking voor cisplatine op het moment van randomisatie. Van de 877 onderzochte patiënten van wie weefsel kon worden beoordeeld op PD-L1-expressie, had 58% tumoren waarin PD-L1 tot uiting kwam met CPS ≥ 10 en had 42% tumoren waarin PD-L1 tot uiting kwam met CPS < 10. De mediane follow-up tijd voor dit onderzoek was 17,3 maanden (bereik: 0,3 tot 37,2).

De primaire uitkomsten voor werkzaamheid waren algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS), zoals beoordeeld door BICR met RECIST v1.1. De secundaire uitkomsten voor werkzaamheid waren onder andere de objectieve responspercentage (ORR), zoals beoordeeld door BICR met RECIST v1.1.

De studie toonde statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbeteringen aan in OS, PFS en ORR voor patiënten gerandomiseerd naar enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab in vergelijking met gemcitabine en platinumbevattende chemotherapie.

Tabel 4, figuren 1 en 2 vatten de werkzaamheidsresultaten voor EV-302 samen.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten in EV-302

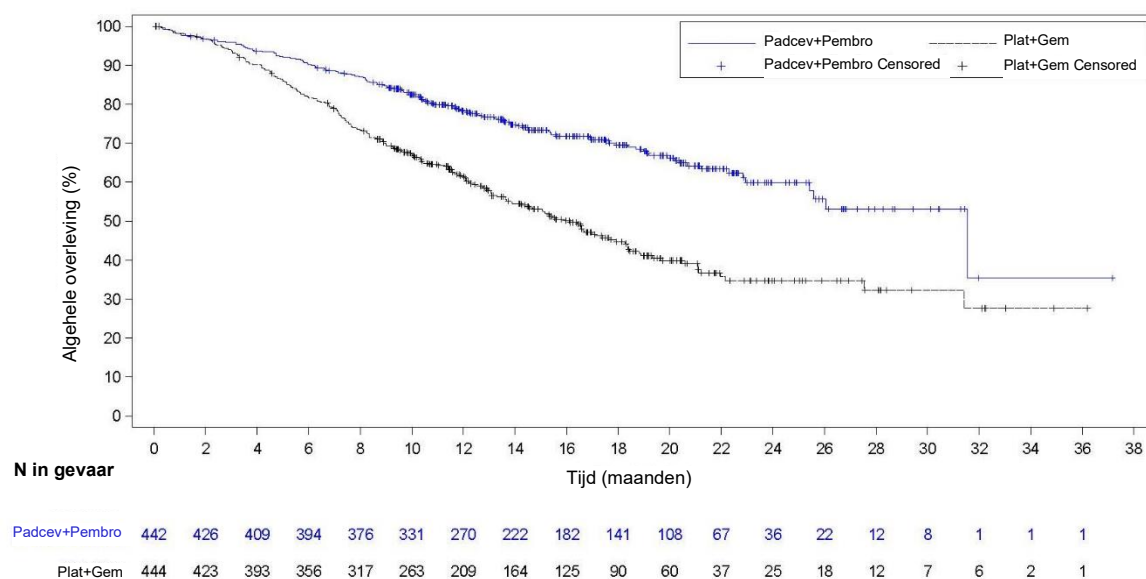
Eindpunt	Padcev + pembrolizumab n=442	Gemcitabine + platinum n=444
Algehele overleving		
Aantal (%) patiënten met voorvallen	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^a	31,5 (25,4, -)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazardratio ^b (95%-BI)	0,468 (0,376; 0,582)	
2-zijdige p-waarde ^c	<0,00001	
Progressievrije overleving^d		
Aantal (%) patiënten met voorvallen	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediaan in maanden (95%-BI) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazardratio ^b (95%-BI)	0,450 (0,377; 0,538)	
2-zijdige p-waarde ^c	<0,00001	
Objectieve responspercentage (CR + PR)^{d,f}		
Bevestigde ORR (%) (95%-BI) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
2-zijdige p-waarde ^g	<0,00001	
Duur van respons^{d,f}		
Mediaan in maanden (95%-BI) ^a	NB (20,2, -)	7,0 (6,2, 10,2)

NB = Niet bereikt.

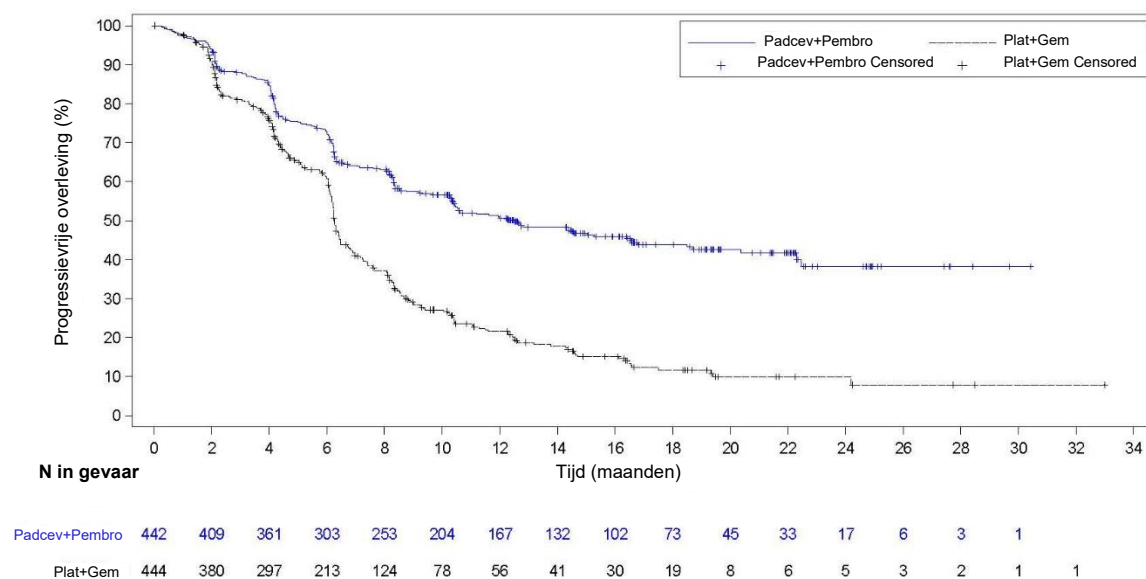
a. Gebaseerd op de complementaire log-log-transformatiemethode (Collett, 1994).

- b. Gebaseerd op het gestratificeerde Cox proportional hazards model. Met een hazardratio < 1 presteert de arm met enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab beter.
- c. Gebaseerd op gestratificeerde log-ranktoets.
- d. Geëvalueerd door BICR met RECIST v1.1.
- e. Gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode (Clopper 1934).
- f. Omvat alleen patiënten met meetbare ziekte bij baseline (n = 437 voor enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab, n = 441 voor gemcitabine plus platina). De responsduur werd geschat voor respondenten.
- g. Gebaseerd op Cochran-Mantel-Haenszel-test die controleert op stratificatiefactoren (geschiktheid voor cisplatine, PD-L1-expressie en levermetastasen) bij randomisatie.

Figuur 1. Kaplan Meier-curve van algehele overleving, EV-302



Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving, EV-302



Eerder behandeld lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom

EV-301

De werkzaamheid van Padcev als monotherapie 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 algehele 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 chemotherapiën 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 ECOG - 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 urotheelcarcinoom 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 cisplatine bevattende behandeling gekregen, 26% (159) had eerder een carboplatine bevattende behandeling gekregen en nog eens 11% (65) had zowel een op cisplatine als een carboplatine bevattende behandeling gekregen.

In tabel 5 zijn de werkzaamheidsresultaten van het onderzoek EV-301 samengevat, na een mediane follow-up tijd van 11,1 maanden (95%-BI: 10,6 tot 11,6).

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten in EV-301

Eindpunt	Padcev n=301	Chemotherapie n=307
Algehele 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)

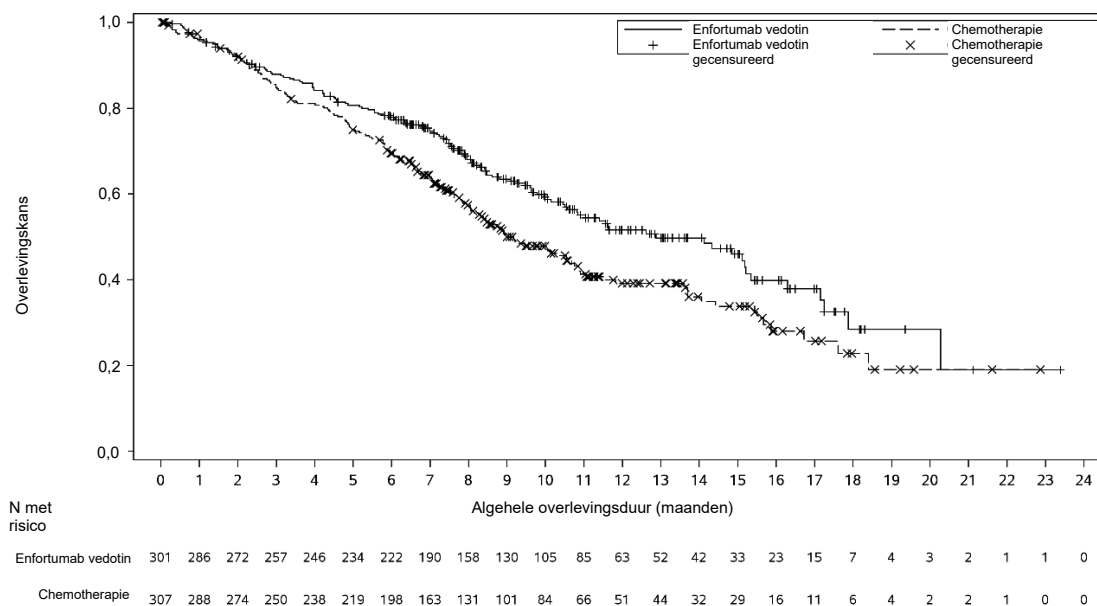
*vooraf vastgestelde werkzaamheidsgrens = 0,00679, eenzijdig (aangepast met overlijdens gezien bij 301)

[†]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)

Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving, EV-301



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 ongeconjugeerde MMAE aan humane plasma-eiwitten van 68% tot 82%. Het is niet waarschijnlijk dat ongeconjugeerde MMAE sterk eiwitgebonden geneesmiddelen verplaatst of er zelf door wordt verplaatst. *In-vitro*-onderzoeken wijzen erop dat ongeconjugeerde MMAE een substraat is van P-glycoproteïne.

Biotransformatie

Een klein deel van de ongeconjugeerde MMAE die vrijkomt door enfortumab vedotin, wordt gemetaboliseerd. *In-vitro*-gegevens wijzen erop dat het metabolisme van ongeconjugeerde 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 ongeconjugeerde MMAE leek te worden beperkt door de snelheid van de vrijgifte door enfortumab vedotin. De eliminatie van ongeconjugeerde MMAE vertoonde een multi-exponentiële afname met een halfwaardetijd van 2,6 dagen.

Uitscheiding

De uitscheiding van ongeconjugeerde MMAE gebeurt hoofdzakelijk via de feces, en een kleiner gedeelte via de urine. Na een enkele dosis van een ander ADC dat ongeconjugeerde MMAE bevat, werd gedurende een periode van 1 week circa 24% van de totale toegediende ongeconjugeerde MMAE teruggevonden in feces en urine als onveranderde ongeconjugeerde MMAE. Het merendeel van de teruggevonden ongeconjugeerde MMAE werd uitgescheiden in feces (72%). Voor ongeconjugeerde 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), matig ernstige (CrCL 30–60 ml/min) of ernstige (CrCL 15–< 30 ml/min) 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 farmacokinetische populatieanalyse met gegevens uit klinische onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerd UC waren er geen significante verschillen in de blootstelling aan ADC en er werd een toename van 37% en 16% waargenomen in de gemiddelde concentraties van ongeconjugeerde MMAE respectievelijk bij patiënten met eerder behandeld en eerder onbehandeld lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom, met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine 1 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT, of totaal bilirubine $\leq$ ULN en ASAT > ULN) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Enfortumab vedotin is bij slechts een beperkt aantal patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (n=5) of een ernstige leverfunctiestoornis (n=1) onderzocht. 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 ongeconjugeerde 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 ongeconjugeerde MMAE CYP3A4/5 remt, maar geen andere CYP450-isoformen remt. Ongeconjugeerde MMAE induceerde geen belangrijke CYP450-enzymen in humane hepatocyten.

In-vitro-onderzoeken

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat ongeconjugeerde MMAE een substraat is en geen remmer van de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp). Bij *in-vitro*-onderzoeken werd vastgesteld dat ongeconjugeerde 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). Ongeconjugeerde 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.

Er zijn geen specifieke preklinische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd met enfortumab vedotin in combinatie met pembrolizumab.

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

4 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 bromobutylrubber 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. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
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. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) 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(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant(en) 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 voor dit geneesmiddel 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 meegedragen 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. ETIKETTERING

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 DIEN'T 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 DIEN'T 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 huidaandoening 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 corticosteroïden/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 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 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 alleen of in combinatie met pembrolizumab gebruikt bij volwassenen 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, wanneer alleen gebruikt, wordt gegeven aan mensen die immunotherapie hebben gekregen en ook een chemotherapie die platinum bevat.

Dit geneesmiddel kan worden gegeven in combinatie met pembrolizumab. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiter voor dit andere geneesmiddel leest. Heeft u vragen? Neem dan contact op met uw arts.

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;

- blaarvorming of vervelling;
 - pijnlijke wondjes of zweren in de mond of 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. Huidreacties kunnen bij meer patiënten voorkomen wanneer dit geneesmiddel wordt gegeven in combinatie met pembrolizumab. 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.
 - longproblemen (pneumonitis/interstitiële longziekte) heeft of als u nieuwe of verergerende klachten krijgt, zoals moeite met ademen, kortademigheid of hoesten. Deze longproblemen kunnen vaker voorkomen wanneer dit geneesmiddel wordt gegeven in combinatie met pembrolizumab. 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.
 - een infectie heeft, of als u denkt een infectie te hebben. Sommige infecties kunnen ernstig en levensbedreigend zijn.
 - 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 6 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 4 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?

Wanneer dit middel alleen wordt gebruikt, is de aanbevolen dosering van dit middel 1,25 mg/kg op dag 1, 8 en 15 van elke 28 dagen. Wanneer dit middel in combinatie met pembrolizumab wordt gebruikt, is de aanbevolen dosering van dit middel 1,25 mg/kg op dag 1 en 8 van elke 21 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 necrolyse 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 (komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten).
- **Een ernstige bijwerking van diabetes met hoge concentraties van ketonen in het bloed, welke het bloed meer zuur maken (diabetische ketoacidose)** (frequentie niet bekend).
- **Longproblemen (pneumonitis/interstitiële longziekte).** Vertel het uw arts onmiddellijk als u nieuwe of verergerende klachten krijgt, zoals moeite met ademen, kortademigheid of hoesten (komt voor 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 (komt voor bij meer dan 1 op de 10 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 (komt voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten).
- **Ernstige infectie (sepsis) wanneer bacteriën en hun toxines (gifstoffen) in het bloed circuleren, wat leidt tot orgaanschade** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten).
- **Longontsteking (pneumonie)** (komt voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten).
- **Infusiegerelateerde reactie**
Geneesmiddelen van dit soort (monoklonale antilichamen) kunnen infusiegerelateerde reacties veroorzaken zoals:
 - lage bloeddruk
 - zwelling van de tong
 - moeite met ademen (dyspneu)
 - koorts
 - koude rillingen
 - rode verkleuring van de huid (blozen)
 - jeuk
 - huiduitslag
 - misselijkheid (overgeven)
 - u voelt zich ziek of u voelt zich niet lekker (malaise)

In het algemeen treden deze soort reacties op binnen minuten tot enkele uren na toediening van het infuus. Soms ontwikkelen deze soort reacties zich echter meer dan enkele uren nadat het infuus is toegediend. Infusiegerelateerde reacties kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten.

Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld als alleen Padcev wordt gebruikt:

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
- te weinig bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (trombocytopenie)

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
- spierverlies
- 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

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- laag aantal witte bloedcellen met of zonder koorts
- verkleuring of ongewone verdonkering van de huid (hyperpigmentatie van de huid, huidverkleuring, pigmentatiestoornis)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Padcev in combinatie met pembrolizumab:

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

- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede, anemie)
- misselijkheid, diarree en braken
- vermoeidheid
- verminderde eetlust
- veranderde smaak
- droge ogen
- haaruitval
- gewichtsverlies
- droge of jeukende huid
- platte of rode, verhoogde bultjes op de huid
- verhoogde leverenzymen (aspartaataminotransferase [ASAT] of alanineaminotransferase [ALAT])
- verminderde activiteit van de schildklier (hypothyroïdie)

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

- afwijkend looppatroon (loopstoornis)
- roodheid van het oog
- galbulten op de huid
- roodheid van de huid
- huiduitslag
- 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: schietschijfachtige vlekken, jeuk, roodheid, rode bulten of rode vlekken op de huid, met vocht gevulde blaren, grote blaren, huidletsels
- verhoogde lipase (een bloedtest die wordt uitgevoerd om de alvleesklier te controleren)
- ontsteking van de spieren (myositis)
- te weinig bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (trombocytopenie)

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

- huidirritatie
- branderig gevoel van de huid
- problemen die invloed hebben op het zenuwstelsel die vreemde sensaties of problemen met bewegen veroorzaken
- allergische reactie op de huid
- huiduitslag met de bijbehorende klachten: schietschijfachtige vlekken, huidafschilfering, platte, met vocht gevulde blaren
- 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

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- laag aantal witte bloedcellen met of zonder koorts
- verkleuring of ongewone verdonkering van de huid (hyperpigmentatie van de huid, huidverkleuring, pigmentatiestoornis)

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

ationale 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

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
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 hf
Sími: +354 535 7000

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

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

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 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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

Latvija
Astellas Pharma d.o.o.
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: <https://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. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
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), 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. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
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-dieën-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.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor enfortumab vedotin heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over pneumonie uit klinische onderzoeken en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen met een nauw temporeel verband en een positieve dechallenge, acht het PRAC een causaal verband tussen enfortumab vedotin en pneumonie op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die enfortumab vedotin bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over trombocytopenie uit klinische onderzoeken en spontane meldingen waaronder in sommige gevallen met een nauw temporeel verband en een positieve dechallenge, acht het PRAC een causaal verband tussen enfortumab vedotin en trombocytopenie op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die enfortumab vedotin bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor enfortumab vedotin is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) enfortumab vedotin bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.