

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Padcev 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Padcev 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Padcev 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 20 mg enfortumabvedotin.

Padcev 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 30 mg enfortumabvedotin.

Hver ml med oppløsning inneholder 10 mg med enfortumabvedotin etter rekonstituering.

Enfortumabvedotin består av et fullstendig humant IgG1-kappa-antistoff som er konjugert til det mikrotubuliforstyrrende midlet monometylauristatin E (MMAE) via en proteasespaltbar maleimidokaproyl-valin-citrullinkobling.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Muskelinfiltrerende blærekreft (MIBC)

Padcev, i kombinasjon med pembrolizumab, som neoadjuvant behandling og deretter videre som adjuvant behandling etter radikal cystektomi, er indisert til behandling av voksne pasienter med resektarbar muskelinfiltrerende blærekreft (MIBC) som ikke er kvalifisert for cisplatinbasert kjemoterapi.

Ikke-resektarbar eller metastatisk urotelialt karsinom

Padcev, i kombinasjon med pembrolizumab, er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-resektarbar eller metastatisk urotelialt karsinom som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.

Lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom

Padcev som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Padcev skal startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft. Sørg for god venetilgang før oppstart av behandling (se pkt. 4.4).

Dosering

Tabell 1. Anbefalt dose for enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab*

Indikasjon	Anbefalt dose av enfortumabvedotin	Behandlingsvarighet
Neoadjuvant og adjuvant muskelinfiltrerende blærekreft (MIBC)	Enfortumabvedotin 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter ≥ 100 kg) på dag 1 og 8 av en 21-dagers syklus.	<u>Pasienter som ikke er kvalifisert for cisplatin</u> Neoadjuvant: 3 sykluser eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker radikal cystektomi med kurativ hensikt, eller uakseptabel toksisitet. Adjuvant: 6 sykluser eller inntil tilbakevendende sykdom eller uakseptabel toksisitet.
Ikke-resektabel eller metastatisk urotelialt karsinom	Enfortumabvedotin 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter ≥ 100 kg) på dag 1 og 8 av en 21-dagers syklus.	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

*Pasientene bør gis pembrolizumab etter enfortumabvedotin når det gis samme dag. Se preparatomtalen for pembrolizumab for ytterligere informasjon om dosering av pembrolizumab.

Tabell 2. Anbefalt dose for enfortumabvedotin som monoterapi

Indikasjon	Anbefalt dose av enfortumabvedotin	Behandlingsvarighet
Lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom	Enfortumabvedotin 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter ≥ 100 kg) på dag 1, 8 og 15 av en 28-dagers syklus.	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tabell 3. Anbefalte dosereduksjoner av enfortumabvedotin ved bivirkninger

Plan for dosereduksjon	Dosenivå
Startdose	1,25 mg/kg opptil 125 mg
Første dosereduksjon	1,0 mg/kg opptil 100 mg
Andre dosereduksjon	0,75 mg/kg opptil 75 mg
Tredje dosereduksjon	0,5 mg/kg opptil 50 mg

Tabell 4. Doseavbrudd, dosereduksjon og seponering av enfortumabvedotin

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Doseendring*
Hudreaksjoner	Mistenkt Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller bulløse lesjoner	Avbryt umiddelbart og henvis til spesialist.
	Bekreftet SJS eller TEN; grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer permanent
	Forverring av grad 2 Grad 2 med feber Grad 3	- Hold tilbake inntil grad ≤ 1. - Henvisning til spesialist bør vurderes. - Gjenoppta ved samme dosenivå eller vurder dosereduksjon med ett dosenivå (se tabell 3).
Hyperglykemi	Blodglukose > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	- Hold tilbake til forhøyet blodglukose er forbedret til $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). - Gjenoppta behandlingen ved samme dosenivå.
Pneumonitt / interstitiell lungesykdom (ILD)	Grad 2	Hold tilbake inntil grad ≤ 1, gjenoppta deretter ved samme dose eller vurder dosereduksjon med ett dosenivå (se tabell 3).
	Grad ≥ 3	Seponer permanent.
Perifer nevropati	Grad 2	- Hold tilbake inntil grad ≤ 1. - Ved første forekomst gjenopptas behandlingen ved samme dosenivå. - Ved tilbakevending holdes behandlingen tilbake til grad ≤ 1, og gjenopptas deretter redusert med ett dosenivå (se tabell 3).
	Grad ≥ 3	Seponer permanent.

*Toksisiteten ble klassifisert i samsvar med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), hvor grad 1 er mild, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig og grad 4 er livstruende.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som er ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett [kreatininclearance (CrCL) > 60–90 ml/min], moderat (CrCL 30–60 ml/min) eller alvorlig (CrCL 15–< 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Enfortumabvedotin har ikke vært evaluert hos pasienter med terminal nyresykdom (CrCL < 15 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon [total bilirubin på 1 til $1,5 \times$ øvre normalgrense (ULN) og ASAT uansett verdi, eller total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT > ULN]. Enfortumabvedotin har bare blitt evaluert hos et begrenset antall pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon forventes å øke systemisk eksponering for MMAE (det cytotoksiske legemidlet), pasienter bør derfor overvåkes nøye for potensielle bivirkninger. Ingen spesifikke doseanbefalinger kan gis hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av manglende data. (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke enfortumabvedotin i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom og MIBC.

Administrasjonsmåte

Padcev er til intravenøs bruk. Anbefalt dose skal administreres ved intravenøs infusjon over 30 minutter. Enfortumabvedotin skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner er forbundet med enfortumabvedotin som følge av at enfortumabvedotin bindes til Nektin-4 uttrykt i huden. Feber eller influensalignende symptomer kan være første tegn på en alvorlig hudreaksjon, og pasienter skal observeres hvis dette oppstår.

Milde til moderate hudreaksjoner, særlig makulopapuløst utslett, har vært rapportert med enfortumabvedotin. Forekomsten av hudreaksjoner var høyere når enfortumabvedotin ble gitt i kombinasjon med pembrolizumab, sammenlignet med enfortumabvedotin som monoterapi (se pkt. 4.8). Alvorlige kutane bivirkninger, inkludert SJS og TEN, med fatalt utfall har også forekommet hos pasienter behandlet med enfortumabvedotin, særlig under den første behandlingssyklusen.

Pasientene skal overvåkes med tanke på hudreaksjoner fra og med den første syklusen og under hele behandlingen. Hensiktsmessig behandling, slik som topikale kortikosteroider og antihistaminer, kan vurderes ved milde til moderate hudreaksjoner. Ved mistanke om SJS eller TEN, eller hvis bulløse lesjoner begynner å oppstå, avbryt umiddelbart behandlingen og henvis til spesialist. Histologisk bekreftelse, inkludert vurdering av flere biopsier, er avgjørende for tidlig oppdagelse, og diagnose og intervensjon kan forbedre prognosen. Padcev skal seponeres permanent ved bekreftet SJS eller TEN,

alvorlige hudreaksjoner av grad 4 eller tilbakevendende hudreaksjoner av grad 3. Ved hudreaksjoner av grad 2 som forverres, av grad 2 med feber eller av grad 3, skal behandlingen holdes tilbake inntil grad ≤ 1 og henvisning til spesialist vurderes. Behandlingen gjenopptas ved samme dosenivå, eller det bør vurderes å redusere dosen med ett dosenivå (se pkt. 4.2).

Pneumonitt/ILD

Alvorlig, livstruende eller fatal pneumonitt/ILD har oppstått hos pasienter behandlet med enfortumabvedotin. Forekomsten av pneumonitt/ILD, inkludert alvorlige hendelser, var høyere når enfortumabvedotin ble gitt i kombinasjon med pembrolizumab, sammenlignet med enfortumabvedotin som monoterapi (se pkt. 4.8).

Overvåk pasienter for tegn og symptomer som tyder på pneumonitt/ILD som hypoksi, hoste, dyspné eller interstitielle infiltrater påvist ved radiologiske undersøkelser. Kortikosterioder skal administreres ved hendelser av grad ≥ 2 (f.eks. oppstartsdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av en nedtrapping).

Hold tilbake Padcev ved pneumonitt/ILD av grad 2 og vurder dosereduksjon. Seponer Padcev permanent ved pneumonitt/ILD av grad ≥ 3 (se pkt. 4.2).

Hyperglykemi

Hyperglykemi og diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert fatale hendelser, har forekommet hos pasienter med eller uten allerede eksisterende diabetes mellitus, som ble behandlet med enfortumabvedotin (se pkt. 4.8). Hyperglykemi forekom hyppigere hos pasienter med eksisterende hyperglykemi eller høy kroppsmasseindeks ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pasienter med baseline HbA1c $\geq 8\%$ ble ekskludert fra kliniske studier. Blodglukosenivået skal overvåkes før dosering og regelmessig gjennom behandlingsforløpet som klinisk indisert hos pasienter med eller som har risiko for diabetes mellitus eller hyperglykemi. Hvis blodglukosen er forhøyet $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$), skal Padcev holdes tilbake til blodglukosen er $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$), og det skal gis hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.2).

Alvorlige infeksjoner og opportunistiske infeksjoner

Alvorlige infeksjoner som sepsis eller pneumoni (inkludert fatale utfall) og opportunistiske infeksjoner som soppinfeksjon har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Padcev. Pasienter bør overvåkes nøye under behandlingen for å oppdage mulige alvorlige og opportunistiske infeksjoner.

Perifer nevropati

Perifer nevropati, særlig perifer sensorisk nevropati, har forekommet med enfortumabvedotin, inkludert reaksjoner av grad ≥ 3 (se pkt. 4.8). Pasienter med allerede eksisterende perifer nevropati av grad ≥ 2 ble ekskludert fra kliniske studier. Pasientene skal overvåkes for symptomer på ny eller forverret perifer nevropati, da disse pasientene kan trenge en utsettelse, dosereduksjon eller seponering av enfortumabvedotin (se tabell 3). Padcev skal seponeres permanent ved perifer nevropati av grad ≥ 3 (se pkt. 4.2).

Øyesykdommer

Øyesykdommer, særlig tørre øyne, har forekommet hos pasienter behandlet med enfortumabvedotin (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for øyesykdommer. Vurder kunstig tårevæske som profylakse for tørre øyne og henvisning til oftalmologisk evaluering hvis øyesymptomer ikke bedres eller forverres.

Ekstravasasjon på infusjonsstedet

Skader på hud og bløtvev etter administrering av enfortumabvedotin har vært observert når ekstravasasjon har oppstått (se pkt. 4.8). Sørg for god venetilgang før oppstart av behandling med Padcev, og overvåk for mulig ekstravasasjon på infusjonsstedet under administrering. Stans infusjonen og overvåk for bivirkninger hvis ekstravasasjon oppstår.

Embryoføtal toksisitet og prevensjonsmidler

Gravide kvinner må informeres om den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 4.6 og 5.3). Fertile kvinner skal rådes til å ta en graviditetstest innen 7 dager før oppstart av behandling med enfortumabvedotin, og til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Menn som behandles med enfortumabvedotin, anbefales å unngå å få barn under behandlingen og i minst 4 måneder etter den siste dosen med Padcev.

Informasjonspakke til pasienten

Forskriveren må drøfte risikoen av behandling med Padcev, inkludert kombinasjonsbehandling med pembrolizumab, med pasienten. Pasienten skal gis pakningsvedlegget og pasientkortet sammen med hver resept.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle studier av interaksjon mellom enfortumabvedotin og andre legemidler har ikke blitt utført. Samtidig administrering av enfortumabvedotin og legemidler (substrater) som metaboliseres av CYP3A4 har ingen klinisk relevant risiko for å indusere farmakokinetiske interaksjoner (se pkt. 5.2).

Virkninger av andre legemidler på enfortumabvedotin

CYP3A4-hemmere, -substrater eller -induktorer

Fysiologisk-basert farmakokinetisk (PBPK) modellering indikerer at samtidig bruk av enfortumabvedotin og ketokonazol (en kombinert P-gp- og (sterk) CYP3A4-hemmer) vil øke C_{maks} og AUC-eksponering for ukonjugert MMAE i mindre grad, uten endring i antistoff-legemiddelkonjugat (ADC)-eksponering. Man bør utvise forsiktighet ved samtidig administrering med CYP3A4-hemmere. Pasienter som samtidig bruker sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boceprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakonavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) skal overvåkes nøyer for tegn på toksisitet (se pkt. 5.2).

Ukonjugert MMAE forventes ikke å endre AUC for samtidig brukte legemidler som er CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam).

Sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) kan redusere eksponeringen for ukonjugert MMAE med moderat effekt (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon for menn og kvinner

Det anbefales at fertile kvinner tar en graviditetstest innen 7 dager før igangsetting av behandling. Fertile kvinner må rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter behandlingsslutt. Menn som behandles med enfortumabvedotin, anbefales å unngå å få barn under behandlingen og i minst 4 måneder etter den siste dosen med Padcev.

Graviditet

Padcev kan forårsake fosterskade når det blir gitt til gravide kvinner, basert på resultatene fra dyrestudier. Embryoføtale utviklingsstudier hos hunnrotter har vist at intravenøs administrasjon av enfortumabvedotin resulterte i redusert antall levedyktige fostre, redusert kullstørrelse og økt antall tidlige resorpsjoner (se pkt. 5.3). Padcev er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om enfortumabvedotin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling med Padcev og i minst 6 måneder etter den siste dosen.

Fertilitet

Administrering av gjentatte doser med enfortumabvedotin hos rotter førte til testikulær toksisitet og kan endre fertiliteten hos hanner. MMAE har vist å ha aneugene egenskaper (se pkt. 5.3). Menn som behandles med dette legemidlet, anbefales derfor å få fryst ned og lagret sæd før behandling. Det finnes ingen data om virkningen av Padcev på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Padcev har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab

Når enfortumabvedotin administreres i kombinasjon med pembrolizumab, se preparatomtalen for pembrolizumab før igangsetting av behandling.

Muskelinfiltrerende blærekreft

Sikkerheten til enfortumabvedotin ble evaluert i kombinasjon med pembrolizumab hos 167 pasienter som fikk minst én dose enfortumabvedotin 1,25 mg/kg i kombinasjon med pembrolizumab i en fase 3-studie (EV-303) (se tabell 5). Pasienter ble eksponert for kombinasjonen av enfortumabvedotin og pembrolizumab med en median varighet på 6,3 måneder (intervall: 0,03 til 19,7 måneder). Median varighet av eksponering for enfortumabvedotin alene var 5,5 måneder (intervall: 0,03 til 14,1 måneder).

De vanligste bivirkningene med enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab var kløe (47,3 %), alopesi (34,7 %), diaré (34,1 %), fatigue (32,3 %), anemi (30,5 %), redusert appetitt (28,1 %), dysgeusi (28,1 %), kvalme (25,7 %), utslett (25,1 %), økt aspartataminotransferase (24 %), redusert vekt (19,8 %), økt alaninaminotransferase (19,2 %), makulopapuløst utslett (16,2 %), tørr hud (15 %), hypotyreose (14,4 %), perifer sensorisk nevropati (13,8 %), hyperglykemi (12,6 %) og perifer nevropati (10,2 %).

Den vanligste alvorlige bivirkningen (≥ 2 %) var diaré (2,4 %). 41 % av pasientene seponerte enfortumabvedotin permanent på grunn av bivirkninger. Bivirkningen som hyppigst (≥ 2 %) førte til seponering, var perifer sensorisk nevropati (2,4 %).

Bivirkninger som førte til doseavbrudd av enfortumabvedotin forekom hos 44 % av pasientene. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til doseavbrudd var diaré (4,2 %), utslett (4,2 %), nøyтроpeni (3,6 %), fatigue (3 %), hyperglykemi (3 %) og kløe (2,4 %).

Bivirkninger som førte til dosereduksjon av enfortumabvedotin, forekom hos 17 % av pasientene. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til dosereduksjon, var utslett (2,4 %) og redusert vekt (2,4 %).

Ikke-resekerbar eller metastatisk urotelialt karsinom

Sikkerheten til enfortumabvedotin ble evaluert i kombinasjon med pembrolizumab hos 564 pasienter som fikk minst én dose enfortumabvedotin 1,25 mg/kg i kombinasjon med pembrolizumab i én fase 2-studie (EV-103) og én fase 3-studie (EV-302) (se tabell 5). Pasienter ble eksponert for enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab med en median varighet på 9,4 måneder (intervall: 0,3 til 34,4 måneder).

De vanligste bivirkningene med enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab var perifer sensorisk nevropati (53,4 %), kløe (41,1 %), fatigue (40,4 %), diaré (39,2 %), alopeci (38,5 %), makulopapuløst utslett (36 %), redusert vekt (36 %), redusert appetitt (33,9 %), kvalme (28,4 %), anemi (25,7 %), dysgeusi (24,3 %), tørr hud (18,1 %), økt alaninaminotransferase (16,8 %), hyperglykemi (16,7 %), økt aspartataminotransferase (15,4 %), tørre øyne (14,4 %), oppkast (13,3 %), makulautslett (11,3 %), hypotyreose (10,5 %) og nøyтроpeni (10,1 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var diaré (3 %) og pneumonitt (2,3 %). 36 % av pasientene seponerte behandlingen med enfortumabvedotin permanent på grunn av bivirkninger. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til seponering, var perifer sensorisk nevropati (12,2 %) og makulopapuløst utslett (2 %).

Bivirkninger som førte til doseavbrudd av enfortumabvedotin forekom hos 72 % av pasientene. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til doseavbrudd var perifer sensorisk nevropati (17 %), makulopapuløst utslett (6,9 %), diaré (4,8 %), fatigue (3,7 %), pneumonitt (3,7 %), hyperglykemi (3,4 %), nøyтроpeni (3,2 %), økt alaninaminotransferase (3 %), kløe (2,3 %) og anemi (2 %).

Bivirkninger som førte til dosereduksjon av enfortumabvedotin forekom hos 42,4 % av pasientene. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til dosereduksjon var perifer sensorisk nevropati (9,9 %), makulopapuløst utslett (6,4 %), fatigue (3,2 %), diaré (2,3 %) og nøyтроpeni (2,1 %).

Enfortumabvedotin som monoterapi

Sikkerheten til enfortumabvedotin som monoterapi ble evaluert hos 793 pasienter som fikk minst én dose enfortumabvedotin 1,25 mg/kg i to fase 1-studier (EV-101 og EV-102), tre fase 2-studier (EV-103, EV-201 og EV-203) og én fase 3-studie (EV-301) (se tabell 5). Pasienter ble eksponert for enfortumabvedotin med en median varighet på 4,7 måneder (intervall: 0,3 til 55,7 måneder).

De vanligste bivirkningene med enfortumabvedotin var alopeci (47,7 %), redusert appetitt (47,2 %), fatigue (46,8 %), diaré (39,1 %), perifer sensorisk nevropati (38,5 %), kvalme (37,8 %), kløe (33,4 %), dysgeusi (30,4 %), anemi (29,1 %), redusert vekt (25,2 %), makulopapuløst utslett (23,6 %), tørr hud (21,8 %), oppkast (18,7 %), økt aspartataminotransferase (17 %), hyperglykemi, (14,9 %), tørre øyne (12,7 %), økt alaninaminotransferase (12,7 %) og utslett (11,6 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var diaré (2,1 %) og hyperglykemi (2,1 %). Tjueen prosent av pasientene seponerte behandlingen med enfortumabvedotin permanent på grunn av bivirkninger. Bivirkningen som hyppigst (≥ 2 %) førte til seponering av dosen var perifer sensorisk nevropati (4,8 %). Bivirkninger som førte til doseavbrudd forekom hos 62 % av pasientene. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til doseavbrudd var perifer sensorisk nevropati (14,8 %), fatigue (7,4 %), makulopapuløst utslett (4 %), økt aspartataminotransferase (3,4 %), økt alaninaminotransferase (3,2 %), anemi (3,2 %), hyperglykemi (3,2 %), redusert nøytrofiltall (3 %), diaré (2,8 %), utslett (2,4 %) og perifer motorisk nevropati (2,1 %). Trettiåtte prosent av pasientene trengte dosereduksjon på grunn av en bivirkning. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til dosereduksjon var perifer sensorisk nevropati (10,3 %), fatigue (5,3 %), makulopapuløst utslett (4,2 %) og redusert appetitt (2,1 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger observert under kliniske studier av enfortumabvedotin som monoterapi eller i kombinasjon med pembrolizumab, eller rapportert fra bruk etter markedsføring av enfortumabvedotin, står oppført etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter behandlet med enfortumabvedotin

Frekvens	Monoterapi	I kombinasjon med pembrolizumab
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Urinveisinfeksjon	Urinveisinfeksjon
Vanlige	Sepsis, pneumoni	Sepsis, pneumoni
Ikke kjent ¹	Soppinfeksjon	Soppinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Anemi	Anemi
Vanlige	Trombocytopeni, leukopeni	Trombocytopeni, leukopeni
Ikke kjent ¹	Nøytropeni, febril nøytropeni, redusert nøytrofiltall	Nøytropeni, febril nøytropeni, redusert nøytrofiltall
Endokrine sykdommer		
Svært vanlige		Hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	Hyperglykemi, redusert appetitt	Hyperglykemi, redusert appetitt
Ikke kjent ¹	Diabetisk ketoacidose	Diabetisk ketoacidose
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	Perifer sensorisk nevropati, dysgeusi	Perifer sensorisk nevropati, dysgeusi
Vanlige	Perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorimotorisk nevropati, parestesi, hypoestesi, forstyrrelse i ganglag, muskelsvakhet	Perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorimotorisk nevropati, parestesi, hypoestesi, forstyrrelse i ganglag, muskelsvakhet, nevrotoksisitet
Mindre vanlige	Demyeliniserende polynevropati, polynevropati, nevrotoksisitet, motorisk dysfunksjon, dysestesi, muskelatrofi, nevralgi, peroneusparese, sansetap, hudsvie, svie	Dysestesi, polynevropati, myasthenia gravis, nevralgi, peroneusparese, hudsvie
Øyesykdommer		
Svært vanlige	Tørre øyne	Tørre øyne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Vanlige	Pneumonitt/ILD ²	Pneumonitt/ILD ²
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Diaré, oppkast, kvalme	Diaré, oppkast, kvalme
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Alopesi, kløe, utslett, makulopapuløst utslett, tørr hud	Alopesi, kløe, makulopapuløst utslett, tørr hud
Vanlige	Legemiddelutslett, hudeksfoliasjon, konjunktivitt, bulløs dermatitt, blemmer, stomatitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, eksem, erytem, erytematøst utslett, makuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, vesikuløst utslett	Utslett, hudeksfoliasjon, konjunktivitt, bulløs dermatitt, blemmer, stomatitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, eksem, erytem, erytematøst utslett, makuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, vesikuløst utslett, dermatitt

Frekvens	Monoterapi	I kombinasjon med pembrolizumab
Mindre vanlige	Generalisert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, eksfoliativt utslett, pemfigoid, makulovesikuløst utslett, dermatitt, allergisk dermatitt, kontaktdermatitt, intertrigo, hudirritasjon, stasedermatitt, blodblemmer	Legemiddelutslett, generalisert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, eksfoliativt utslett, pemfigoid, allergisk dermatitt, kontaktdermatitt, intertrigo, hudirritasjon, stasedermatitt
Ikke kjent ¹	Toksisk epidermal nekrolyse, hyperpigmentering av hud, misfarging av hud, pigmenteringslidelse, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrose, symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem	Toksisk epidermal nekrolyse, hyperpigmentering av hud, misfarging av hud, pigmenteringslidelse, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrose, symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Mindre vanlige		Myositt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Fatigue	Fatigue
Vanlige	Ekstravasasjon på infusjonsstedet	Ekstravasasjon på infusjonsstedet
Undersøkelser		
Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, redusert vekt	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, redusert vekt
Vanlige		Økt lipase
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon	Infusjonsrelatert reaksjon

¹Basert på global erfaring etter markedsføring.

²Inkluderer akutt lungesviktsyndrom, autoimmun lungesykdom, immunmediert lungesykdom, interstitiell lungesykdom, skygge på lunge, organiserende pneumoni, pneumonitt, lungefibrose, lungetoksisitet, pulmonal sarkoidose og sarkoidose.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

Totalt 159 pasienter ble testet for immunogenitet overfor enfortumabvedotin etter enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab for behandling av MIBC. 3 pasienter ble bekreftet å være positive for ADA ved baseline, og hos pasienter som var negative ved baseline (n = 156), var totalt 2 (1,3 %) positive etter baseline.

Totalt 490 pasienter ble testet for immunogenitet mot enfortumabvedotin etter enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab for behandling av ikke-resektabel eller metastatisk urotelialt karsinom. 24 pasienter ble bekreftet å være positive ved baseline for ADA, og hos pasienter som var negative ved baseline (n = 466), var totalt 14 (3 %) positive etter baseline.

Totalt 697 pasienter ble testet for immunogenitet overfor enfortumabvedotin 1,25 mg/kg som monoterapi. 16 pasienter ble bekreftet å være positive for antistoff mot legemidlet (ADA) ved baseline, og hos pasienter som var negative ved baseline (n = 681) var totalt 24 (3,5 %) positive etter baseline.

Forekomsten av behandlingsrelatert dannelse av antistoff mot enfortumabvedotin var konsistent når den ble vurdert etter administrering av enfortumabvedotin som monoterapi og i kombinasjon med pembrolizumab.

På grunn av det begrensede antallet pasienter med antistoffer mot Padcev, kan det ikke trekkes konklusjoner om en mulig virkning av immunogenitet på effekt, sikkerhet eller farmakokinetikk.

Hudreaksjoner

I kliniske studier av enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab forekom hudreaksjoner hos 89 % (648) av de 731 pasientene, og flesteparten av disse hudreaksjonene omfattet makulopapuløst utslett, makuløst utslett, utslett og papuløst utslett. Alvorlige (grad 3 eller 4) hudreaksjoner forekom hos 19 % (135) av pasientene (grad 3: 17 %, grad 4: 2 %). En fatal hendelse med toksisk epidermal nekrolyse forekom hos én pasient. Median tid til debut av alvorlige hudreaksjoner var 1,6 måneder (intervall: 0,1 til 17,2 måneder). Av pasientene som opplevde hudreaksjoner hvor det var data på opphør av symptomene (n = 496), opphørte symptomene hos 76 %, 16 % hadde delvis bedring og 8 % hadde ingen bedring på tidspunktet for siste evaluering. Av de 24 % av pasientene med gjenværende hudreaksjoner ved siste evaluering hadde 25 % hendelser av grad ≥ 2 .

I kliniske studier av enfortumabvedotin som monoterapi forekom hudreaksjoner hos 57 % (452) av de 793 pasientene som ble behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Alvorlige (grad 3 eller 4) hudreaksjoner forekom hos 14 % (108) av pasientene, og flesteparten av disse reaksjonene omfattet makulopapuløst utslett, stomatitt, erytematøst utslett, utslett eller legemiddelutslett. Median tid til debut av alvorlige hudreaksjoner var 0,7 måneder (intervall: 0,1 til 8,2 måneder). Alvorlige hudreaksjoner forekom hos 4,3 % (34) av pasientene. Av pasientene som opplevde hudreaksjoner og hadde data om opphør av symptomene (n = 366), opphørte symptomene hos 61 %, 24 % hadde delvis bedring og 15 % hadde ingen bedring på tidspunktet for siste evaluering. Av de 39 % av pasientene med gjenværende hudreaksjoner ved siste evaluering, hadde 38 % hendelser av grad ≥ 2 .

Pneumonitt/ILD

I kliniske studier av enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab, forekom pneumonitt/ILD hos 9,4 % (69) av de 731 pasientene. Alvorlig (grad 3 eller 4) pneumonitt/ILD forekom hos 20 pasienter (grad 3: 2,3 %, grad 4: 0,4 %). Pneumonitt/ILD førte til seponering av enfortumabvedotin hos 2,1 % av pasientene. Fatale tilfeller av pneumonitt/ILD forekom hos 3 pasienter. Median tid til debut av pneumonitt/ILD av enhver grad var 4,1 måneder (intervall: 0,3 til 26,2 måneder).

I kliniske studier av enfortumabvedotin som monoterapi forekom pneumonitt/ILD hos 3,3 % (26) av de 793 pasientene behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Mindre enn 1 % av pasientene opplevde alvorlig (grad 3 eller 4) pneumonitt/ILD (grad 3: 0,5 %, grad 4: 0,3 %). Pneumonitt/ILD førte til seponering av enfortumabvedotin hos 0,5 % av pasientene. Det var ingen dødsfall pga. pneumonitt/ILD. Median tid til debut av pneumonitt/ILD av enhver grad var 2,7 måneder (intervall: 0,6 til 6,0 måneder) og median varighet av pneumonitt/ILD var 1,6 måneder (intervall: 0,1 til 43,0 måneder). Av de 26 pasientene som fikk pneumonitt/ILD, opphørte symptomene hos 8 (30,8 %) av dem.

Hyperglykemi

I kliniske studier av enfortumabvedotin som monoterapi forekom hyperglykemi (blodglukose > 13,9 mmol/l) hos 17 % (133) av de 793 pasientene som ble behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Alvorlige tilfeller av hyperglykemi forekom hos 2,5 % av pasientene, 7 % av pasientene utviklet alvorlig hyperglykemi (grad 3 eller 4), og 0,3 % av pasientene fikk fatale bivirkninger, hvorav det ene tilfellet gjaldt hyperglykemi, det andre diabetisk ketoacidose. Forekomsten av hyperglykemi av grad 3-4 økte konsistent hos pasienter med høy kroppsmasseindeks og hos pasienter med høy utgangsverdi av hemoglobin A1C (HbA1c). Median tid til debut av hyperglykemi var 0,5 måneder (intervall: 0 til 20,3 måneder). Av pasientene som opplevde hyperglykemi og hadde data om opphør av symptomene (n = 106), opphørte symptomene hos 66 %, 19 % hadde delvis bedring og 15 % hadde ingen bedring på tidspunktet for siste evaluering. Av de 34 % av pasientene med gjenværende hyperglykemi ved siste evaluering, hadde 64 % hendelser av grad ≥ 2 .

Perifer nevropati

I kliniske studier av enfortumabvedotin som monoterapi forekom perifer nevropati hos 53 % (422) av de 793 pasientene som ble behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Fem prosent (5 %) av pasientene opplevde alvorlig (grad 3 eller 4) perifer nevropati, inkludert sensoriske og motoriske bivirkninger. Median tid til debut av perifer nevropati av grad ≥ 2 var 5 måneder (intervall: 0,1 til 20,2 måneder). Av pasientene som opplevde nevropati og hadde data om opphør av symptomene (n = 340), opphørte symptomene hos 14 %, 46 % hadde delvis bedring og 41 % hadde ingen bedring på tidspunktet for siste evaluering. Av de 86 % av pasientene med gjenværende nevropati ved siste evaluering hadde 51 % hendelser av grad ≥ 2 .

Øyesykdommer

I kliniske studier av enfortumabvedotin som monoterapi opplevde 30 % av pasientene tørre øyne under behandling med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Tørre øyne førte til behandlingsavbrudd hos 1,5 % av pasientene og permanent behandlingsseponering hos 0,1 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av tørre øyne (grad 3) forekom bare hos 3 pasienter (0,4 %). Median tid til debut av tørre øyne var 1,7 måneder (intervall: 0 til 30,6 måneder).

Spesielle populasjoner

Eldre

Enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab er undersøkt hos 202 pasienter < 65 år og 529 pasienter ≥ 65 år. Bivirkningsfrekvensen var generelt høyere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med < 65 år, spesielt for alvorlige bivirkninger (henholdsvis 58,8 % og 40,1 %) og $\geq$ grad 3-hendelser (henholdsvis 79,8 % og 65,3 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent antidot mot overdosering med enfortumabvedotin. Ved overdosering må pasienten overvåkes nøye for bivirkninger, og det må gis hensiktsmessig støttende behandling som tar hensyn til halveringstiden på 3,6 dager (ADC) og 2,6 dager (MMAE).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01F X13

Virkningsmekanisme

Enfortumabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) målrettet mot Nektin-4, et adhesjonsprotein som finnes på overflaten av de uroteliale kreftcellene. Det består av et fullt humant IgG1-kappa-antistoff som er konjugert til det mikrotubuliforstyrrende midlet MMAE via en proteasespaltbar maleimidokaproyl-valin-citrullin-kobling. Ikke-kliniske data tyder på at antitumoraktiviteten til enfortumabvedotin skyldes binding av ADC til Nektin-4-uttrykkende celler, fulgt av internalisering av ADC-Nektin-4-komplekset og frigjøring av MMAE via proteolytisk spalting. Frigjøring av MMAE forstyrrer mikrotubulinettverket i cellen, noe som fører til cellesyklusarrest, apoptose og immunogen celledød. MMAE som frigjøres fra enfortumabvedotin-målrettede celler, kan diffundere inn i nærliggende, lav Nektin-4-uttrykkende celler og føre til cytotoksisk celledød. Kombinasjon av enfortumabvedotin med PD-1-hemmere resulterer i økt antitumoraktivitet, i samsvar med de komplementære mekanismene til MMAE-indusert celleytelse og induksjon av immunogen celledød, pluss oppregulering av immunfunksjon ved PD-1-hemming.

Kardial elektrofysiologi

Ved anbefalt dose på 1,25 mg/kg forlenget ikke enfortumabvedotin gjennomsnittlig QTc-intervall i klinisk relevant grad, basert på EKG-data fra en studie på pasienter med avansert urotelialt karsinom.

Klinisk effekt og sikkerhet

Enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab

Neoadjuvant og adjuvant behandling av pasienter med muskelinfiltrerende blårekreft som ikke var kvalifisert for cisplatin

EV-303 (KEYNOTE-905)

Effekten av Padcev i kombinasjon med pembrolizumab som neoadjuvant behandling, og deretter videre som adjuvant behandling etter radikal cystektomi (RC), ble evaluert i studie EV-303 (KEYNOTE-905), en åpen, randomisert, fase 3 multisenterstudie som inkluderte pasienter som fikk neoadjuvant og adjuvant enfortumabvedotin og pembrolizumab versus RC og peritoneal lymfeknudedisseksjon (PLND). Viktige kvalifikasjonskriterier var tidligere ubehandlet cT2-T4aN0M0 eller cT1-T4aN1M0 MIBC hos pasienter som ikke var kvalifisert for eller avsto cisplatinbasert kjemoterapi og var kvalifisert for RC og PLND, uavhengig av PD-L1-status. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling innen 2 år etter behandling, eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, var ikke kvalifiserte.

Pasienter ble randomisert 1:1:1 til å motta neoadjuvant og adjuvant enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab, neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab som monoterapi eller RC og PLND alene. Hypotesetestingen ble oppdatert for å prioritere sammenligningen av enfortumabvedotin i

kombinasjon med pembrolizumab-armen kontra RC og PLND alene for EFS. Derfor ble randomiseringen til pembrolizumab monoterapi-armen stoppet tidlig. Evalueringen av effekt var basert på sammenligningen mellom følgende behandlingsarmer:

- Enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab (n = 170): Neoadjuvant enfortumabvedotin 1,25 mg/kg som intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1 og 8 og neoadjuvant pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 i hver 3-ukers (21-dagers) syklus i 3 sykluser. Etter RC og PLND, adjuvant enfortumabvedotin 1,25 mg/kg over 30 minutter på dag 1 og 8 i hver 3-ukers (21-dagers) syklus i 6 sykluser og adjuvant pembrolizumab 200 mg over 30 minutter på dag 1 i hver 3-ukers (21-dagers) syklus i 14 sykluser.
- RC og PLND alene (n = 174).

Behandlingen fortsatte inntil fullført behandling, til sykdomsprogresjon som utelukket RC og PLND, til ikke gjennomført eller avslått RC og PLND, til tilbakevendende sykdom i adjuvant fase eller til uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, innen 5 uker før RC og PLND og 6 uker etter operasjonen. Etter RC og PLND ble vurdering av tumorstatus utført hver 12. uke i opptil 2 år, og deretter hver 24. uke. Randomisering ble stratifisert etter tumorstadiet (T2N0 versus T3/T4aN0 versus T1-T4aN1), cisplatin-kvalifisering (ikke kvalifisert for cisplatin versus cisplatin-kvalifisert, men avslått) og geografisk region (USA versus EU versus resten av verden).

Medianalderen var 73 år (intervall: 46 til 87 år); 78 % var menn; og 78 % var av europeisk opprinnelse. Pasientene hadde en baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-ytelsesstatus på 0-1 (86 %) eller 2 (14 %). 47 % hadde CPS ≥ 10 , og 52 % hadde CPS < 10 . 18 % hadde T2N0, 77 % hadde T3/T4aN0 og 5 % hadde T1-T4aN1. 41 % av pasientene hadde baseline kreatininclearance på henholdsvis ≥ 60 ml/min, 59 % hadde < 60 ml/min, men ≥ 30 ml/min, og 0,3 % hadde < 30 ml/min. 91 % av pasientene hadde histologi med urotelialt karsinom; 4 % hadde urotelialt karsinom med plateepiteldifferensiering, 3 % hadde urotelialt karsinom med kjerteldifferensiering og 2 % hadde urotelialt karsinom med annen varianthistologi.

I den totale populasjonen gjennomgikk 149 (88 %) pasienter i armen med enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab og 156 (90 %) pasienter i armen som fikk RC og PLND alene, RC og PLND. Av pasientene behandlet med enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab, startet 100 pasienter adjuvant behandling, og 43 pasienter fullførte alle planlagte sykluser.

Det primære effektmålet var hendelsesfri overlevelse (EFS) vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR). Sekundære effektmål var total overlevelse (OS) og patologisk komplett responsrate (pCR) vurdert ved blindet uavhengig patologivurdering (BIPR).

Studien viste statistisk signifikante forbedringer i EFS, OS og pCR hos pasienter behandlet med neoadjuvant og adjuvant enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab sammenlignet med RC og PLND alene. Median oppfølgingstid for denne studien var 18,5 måneder (intervall: 0,6 til 53,7 måneder).

Tabell 6, figur 1 og 2 oppsummerer effektresultatene for EV-303.

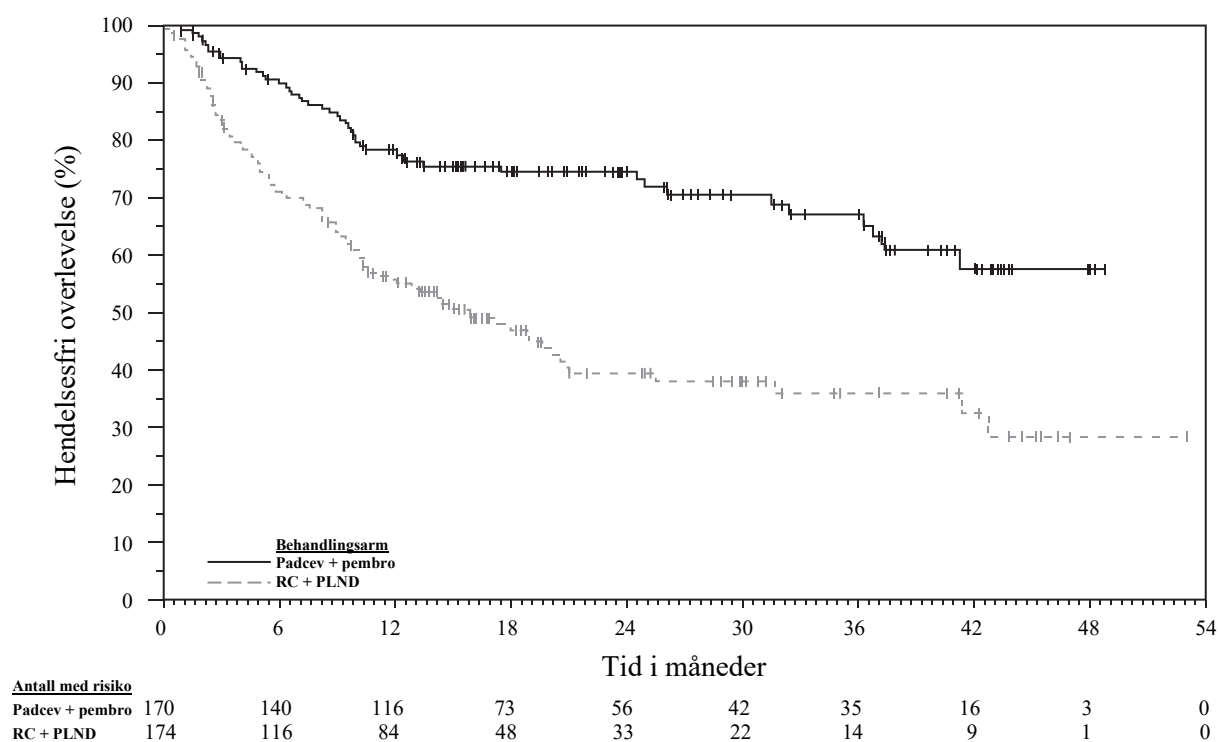
Tabell 6. Effekresultater i EV-303

Endepunkt	Padcev + pembrolizumab n = 170	RC + PLND alene n = 174
Hendelsesfri overlevelse ^a		
Antall (%) pasienter med hendelser	48 (28,2)	95 (54,6)
Median i måneder (95 % KI) ^b	NR (37,3, NR)	15,7 (10,3; 20,5)
Hasard ratio ^c (95 % KI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Ensidig p-verdi ^d	< 0,0001	
Total overlevelse		
Antall (%) pasienter med hendelser	38 (22,4)	68 (39,1)
Median i måneder (95 % KI) ^b	NR (NR, NR)	41.7 (31,8, NR)
Hasard ratio ^c (95 % KI)	0,50 (0,33; 0,74)	
Ensidig p-verdi ^d	0,0002	
Patologisk komplett respons		
Antall pasienter med pCR	97	15
pCR-rate (%) (95 % KI)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Estimat av behandlingsdifferanse (%) (95 % KI) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
Ensidig p-verdi ^e	< 0,000001	

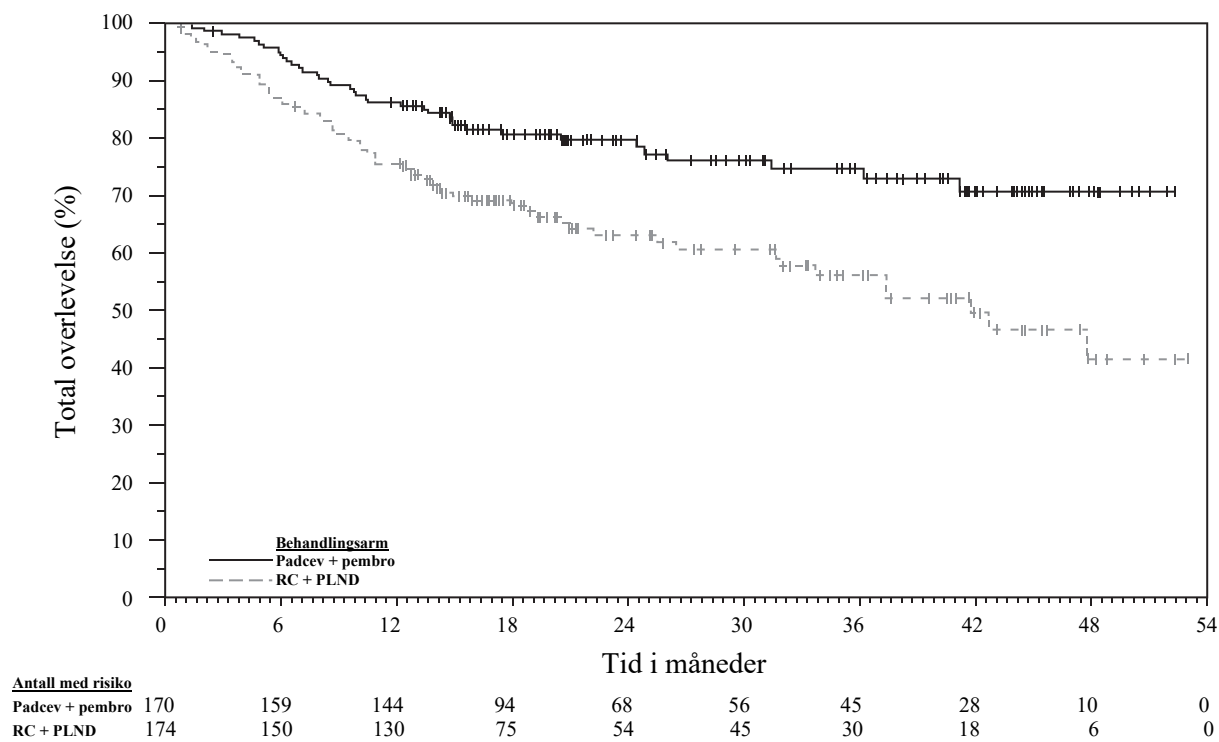
NR = ikke nådd.

- EFS er definert som tid fra randomisering til en av følgende hendelser: radiografisk sykdomsprogresjon som utelukker kirurgi med kurativ hensikt, vurdert ved BICR før RC + PLND; manglende kirurgi for deltakere med gjenværende muskelinfiltrerende sykdom og enhver tilstedeværende radiografisk sykdom, betraktelig gjenværende sykdom på operasjonstidspunktet (kirurgen kan ikke fullføre kirurgi med kurativ hensikt på grunn av ikke-resektabel tumor eller nyoppdaget metastatisk sykdom); lokalt eller fjernt tilbakefall etter RC + PLND, vurdert ved CT eller MR ved BICR og/eller biopsi – hvis biopsi ikke er mulig på grunn av deltakerens sikkerhet, vil CT/MR alene være tilstrekkelig; død uansett årsak.
- Basert på Kaplan-Meier-estimer.
- Basert på stratifisert Cox-regresjonsmodell med Efrons metode for tie-håndtering med behandling som kovariat.
- Basert på stratifisert log-rank-test.
- Basert på stratifisert Miettinen og Nurminen-metode.

Figur 1. Kaplan-Meier-plott over hendelsesfri overlevelse, EV-303



Figur 2. Kaplan-Meier-plott over total overlevelse, EV-303



Tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Effekten av Padcev i kombinasjon med pembrolizumab ble evaluert i studien EV-302 (KEYNOTE-A39), en åpen, randomisert, fase 3 multisenterstudie med 886 pasienter med ikke-resektebar eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom. Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi, eller pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi etter cystektomi, ble inkludert i studien hvis tilbakevending var > 12 måneder etter avsluttet behandling. Pasienter ble ansett å ikke være kvalifiserte for cisplatin hvis de hadde minst ett av følgende kriterier: glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) mellom 30-59 ml/min, ECOG-funksjonsstatus ≥ 2 , hørselstap av grad ≥ 2 eller NYHA (New York Heart Association) klasse III hjertesvikt.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab (arm A) eller gemcitabin- og platinabasert kjemoterapi (cisplatin eller karboplatin) (arm B). Pasienter i arm A fikk enfortumabvedotin 1,25 mg/kg som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus etterfulgt av pembrolizumab 200 mg på dag 1 av en 21-dagers syklus ca. 30 minutter etter enfortumabvedotin. Pasienter i arm B fikk gemcitabin 1000 mg/m² administrert på dag 1 og 8 av en 21-dagers syklus med cisplatin 70 mg/m² eller karboplatin (AUC = 4,5 eller 5 mg/ml/min i henhold til lokale retningslinjer) administrert på dag 1 av en 21-dagers syklus. Behandlingen ble fortsatt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller fullføring av maksimalt antall behandlingssykluser (kjemoterapi, 6 sykluser; pembrolizumab, 35 sykluser; enfortumabvedotin, ikke fastsatt maksimum).

Pasienter som ble randomisert til armen med gemcitabin- og platinabasert kjemoterapi, ble tillatt å motta vedlikeholdsimmunterapi (f.eks. avelumab). Randomisering ble stratifisert etter cisplatin-kvalifisering (kvalifisert versus ikke-kvalifisert), PD-L1-ekspresjon (CPS ≥ 10 versus CPS < 10) og tilstedeværelse av levermetastaser (til stede versus fraværende). PD-L1-ekspresjon var basert på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-settet.

Pasienter ble ekskludert fra studien hvis de hadde aktive CNS-metastaser, pågående sensorisk eller motorisk nevropati av grad ≥ 2 , ukontrollert diabetes definert som hemoglobin A1C (HbA1c) ≥ 8 % eller HbA1c ≥ 7 % med assosierte diabetessymptomer, autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, pneumonitt eller andre former for interstitiell lungesykdom.

Medianalderen var 69 år (intervall: 22 til 91 år); 77 % var menn, og de fleste pasientene var av europeisk (67 %) eller asiatisk (22 %) opprinnelse. Pasientene hadde ved baseline en ECOG-funksjonsstatus på 0 (49 %), 1 (47 %) eller 2 (3 %). Førtisju prosent av pasientene hadde en dokumentert HbA1c ved baseline på $< 5,7$ %. Ved baseline hadde 95 % av pasientene metastatisk urotelialt karsinom, og 5 % av pasientene hadde ikke-resektebar urotelialt karsinom. Syttito prosent av pasientene hadde visceral metastase ved baseline, inkludert 22 % med levermetastaser. Åttifem prosent av pasientene hadde histologi med urotelialt karsinom (UC), 6 % hadde UC blandet med plateepiteldifferensiering, og 2 % hadde UC blandet med annen histologi. På tidspunktet for randomisering var 46 % av pasientene ikke kvalifisert for cisplatin og 54 % var kvalifisert for cisplatin. Av de 877 pasientene som ble testet som hadde vev som kunne evalueres for PD-L1-ekspresjon, hadde 58 % av pasientene tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS ≥ 10 , og 42 % hadde tumorer som uttrykte PD-L1 med en CPS < 10 . Median oppfølgingstid var 17,3 måneder (intervall: 0,3 til 37,2 måneder).

De primære målene for effektutfall var total overlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) som vurdert av BICR i henhold til RECIST v1.1. Sekundære mål for effektutfall inkluderte objektiv responsrate (ORR) som vurdert av BICR i henhold til RECIST v1.1.

Studien viste statistisk signifikante forbedringer av OS, PFS og ORR for pasienter randomisert til enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab sammenlignet med gemcitabin- og platinabasert kjemoterapi.

Tabell 7, figur 3 og 4 oppsummerer effektresultatene for EV-302.

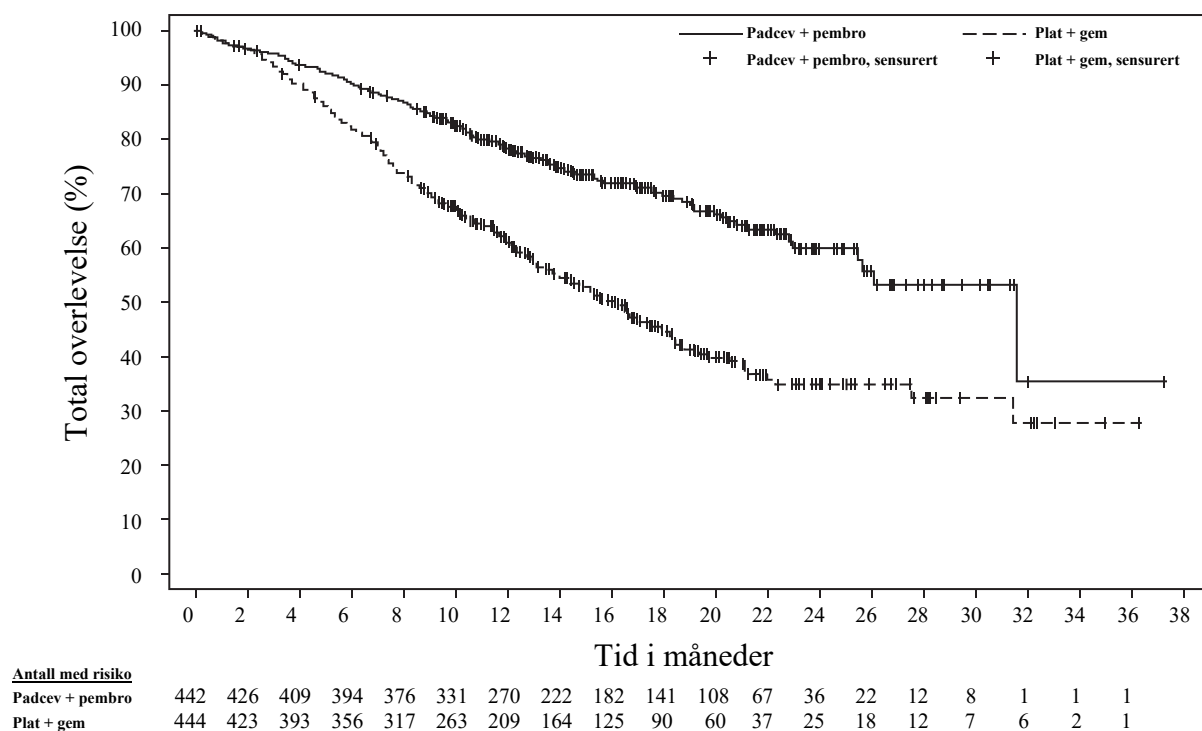
Tabell 7. Effektresultater i EV-302

Endepunkt	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabin +platina n = 444
Total overlevelse		
Antall (%) pasienter med hendelser	133 (30,1)	226 (50,9)
Median i måneder (95 % KI) ^a	31,5 (25,4, -)	16,1 (13,9, 18,3)
Hasard ratio ^b (95 % KI)	0,468 (0,376, 0,582)	
Tosidig p-verdi ^c	< 0,00001	
Progresjonsfri overlevelse^d		
Antall (%) pasienter med hendelser	223 (50,5)	307 (69,1)
Median i måneder (95 % KI) ^a	12,5 (10,4, 16,6)	6,3 (6,2, 6,5)
Hasard ratio ^b (95 % KI)	0,450 (0,377, 0,538)	
Tosidig p-verdi ^c	< 0,00001	
Objektiv responsrate (CR + PR)^{d,f}		
Bekreftet ORR (%) (95 % KI) ^e	67,7 (63,1, 72,1)	44,4 (39,7, 49,2)
Tosidig p-verdi ^g	< 0,00001	
Varighet av respons^{d,f}		
Median i måneder (95 % KI) ^a	NR (20,2, -)	7,0 (6,2, 10,2)

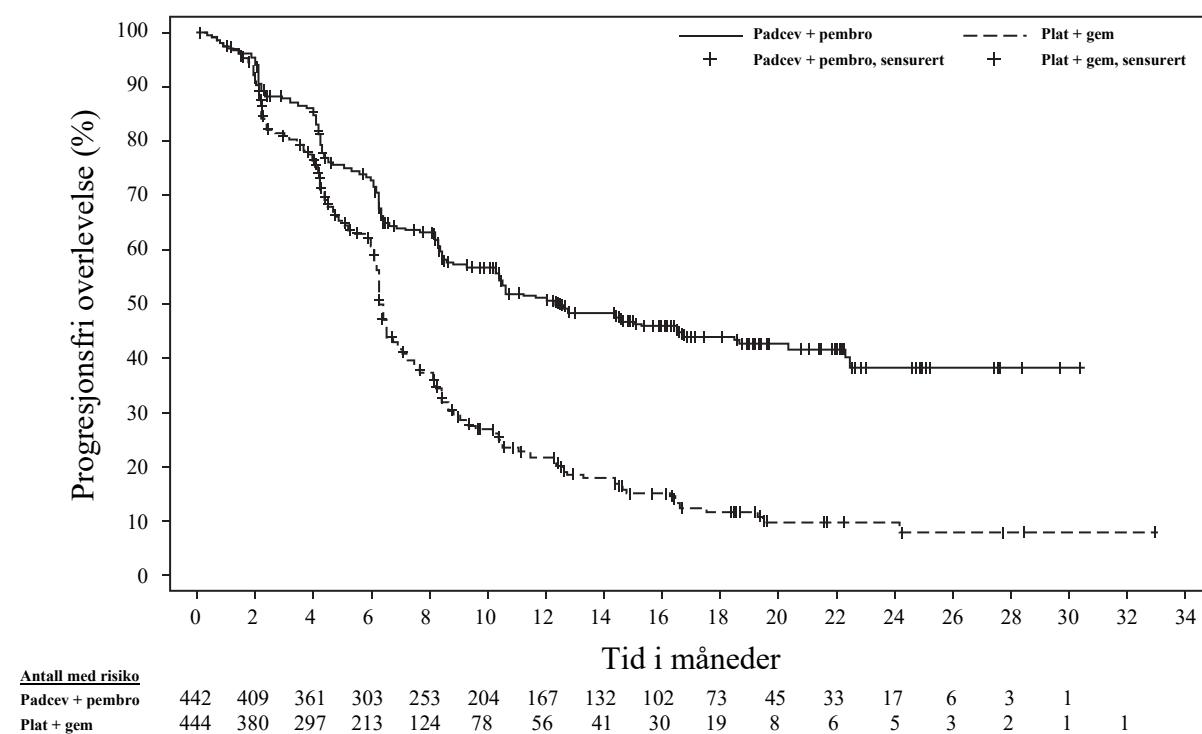
NR = ikke nådd.

- Basert på den komplementære log-log-transformasjonsmetoden (Collett, 1994).
- Basert på stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell. En hasard ratio < 1 favoriserer armen med enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab.
- Basert på stratifisert log-rank-test.
- Evaluert av BICR ved bruk av RECIST v1.1.
- Basert på Clopper-Pearson-metoden (Clopper 1934).
- Inkluderer bare pasienter med målbar sykdom ved baseline (n = 437 for enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab, n = 441 for gemcitabin pluss platina). Varighet av respons ble estimert for respondere.
- Basert på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter PD-L1-ekspresjon, cisplatin-kvalifisering og levermetastaser.

Figur 3. Kaplan-Meier-plott over total overlevelse, EV-302



Figur 4. Kaplan-Meier-plott over progresjonsfri overlevelse, EV-302



EV-301

Effekten av Padcev som monoterapi ble evaluert i studien EV-301, en åpen, randomisert, fase 3-multisenterstudie med 608 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som tidligere har fått behandling med platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1 (PD-1)-hemmer eller programmert celledød-ligand 1 (PD-L1)-hemmer. Det primære endepunktet for studien var total overlevelse (OS), og de sekundære endepunktene inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) [PFS og ORR ble evaluert ved utprøvervurdering ved bruk av RECIST v1.1]. Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten enfortumabvedotin 1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers syklus, eller en av følgende kjemoterapier som bestemt av utprøveren: docetaxel 75 mg/m² (38 %), paklitaxel 175 mg/m² (36 %) eller vinflunin 320 mg/m² (25 %) på dag 1 av en 21-dagers syklus.

Pasienter ble ekskludert fra studien hvis de hadde aktive CNS-metastaser, pågående sensorisk eller motorisk nevropati $\geq$ grad 2, kjent historikk med humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon (hiv 1 eller 2), aktiv hepatitt B eller C eller ukontrollert diabetes definert som HbA1c $\geq$ 8 % eller HbA1c $\geq$ 7 % med assosierte diabetesymptomer.

Medianalderen var 68 år (intervall: 30 til 88 år), 77 % var menn, og de fleste pasientene var av europeisk (52 %) eller asiatisk (33 %) opprinnelse. Alle pasientene hadde en baseline ECOG-funksjonsstatus på 0 (40 %) eller 1 (60 %). Nittifem prosent (95 %) av pasientene hadde metastatisk sykdom, og 5 % hadde lokalavansert sykdom. Åtti prosent (80 %) av pasientene hadde viscerale metastaser, inkludert 31 % med levermetastaser. Syttiseks prosent (76 %) av pasientene hadde histologi med urotelialt karsinom / overgangscellekarsinom (TCC), 14 % hadde urotelialt karsinom blandet med annen histologi, og ca. 10 % hadde andre histologiske varianter. Totalt 76 (13 %) pasienter hadde tidligere fått $\geq$ 3 linjer med systemisk behandling. Femtito prosent (52 %) (314) av pasientene hadde tidligere fått PD-1-hemmer, 47 % (284) hadde tidligere fått PD-L1-hemmer, og ytterligere 1 % (9) av pasientene hadde fått både PD-1- og PD-L1-hemmere. Bare 18 % (111) av pasientene responderte på tidligere behandling med en PD-1- eller PD-L1-hemmer. Sekstitre prosent (63 %) (383) av pasientene hadde tidligere fått cisplatinbaserte regimer, 26 % (159) hadde tidligere fått karboplatinbaserte regimer, og ytterligere 11 % (65) hadde fått både cisplatin- og karboplatinbaserte regimer.

Tabell 8 oppsummerer effektresultatene fra EV-301-studien, etter en median oppfølgingsperiode på 11,1 måneder (95 % KI: 10,6-11,6).

Tabell 8. Effektresultater i EV-301

Endepunkt	Padcev n = 301	Kjemoterapi n = 307
Total overlevelse		
Antall (%) pasienter med hendelser	134 (44,5)	167 (54,4)
Median i måneder (95 % KI)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Hasard ratio (95 % KI)	0,702 (0,556, 0,886)	
ensidig p-verdi	0,00142 ^a	
Progresjonsfri overlevelse^b		
Antall (%) pasienter med hendelser	201 (66,8)	231 (75,2)
Median i måneder (95 % KI)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Hasard ratio (95 % KI)	0,615 (0,505, 0,748)	
ensidig p-verdi	< 0,00001 ^c	
Objektiv responsrate (CR + PR)^b		
ORR (%) (95 % KI)	40,6 (35,0, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
ensidig p-verdi	< 0,001 ^d	
Fullstendig responsrate (%)	4,9	2,7
Delvis responsrate (%)	35,8	15,2
Varighet av respons for respondere		
Median i måneder (95 % KI)	7,4 (5,6, 9,5)	8,1 (5,7, 9,6)

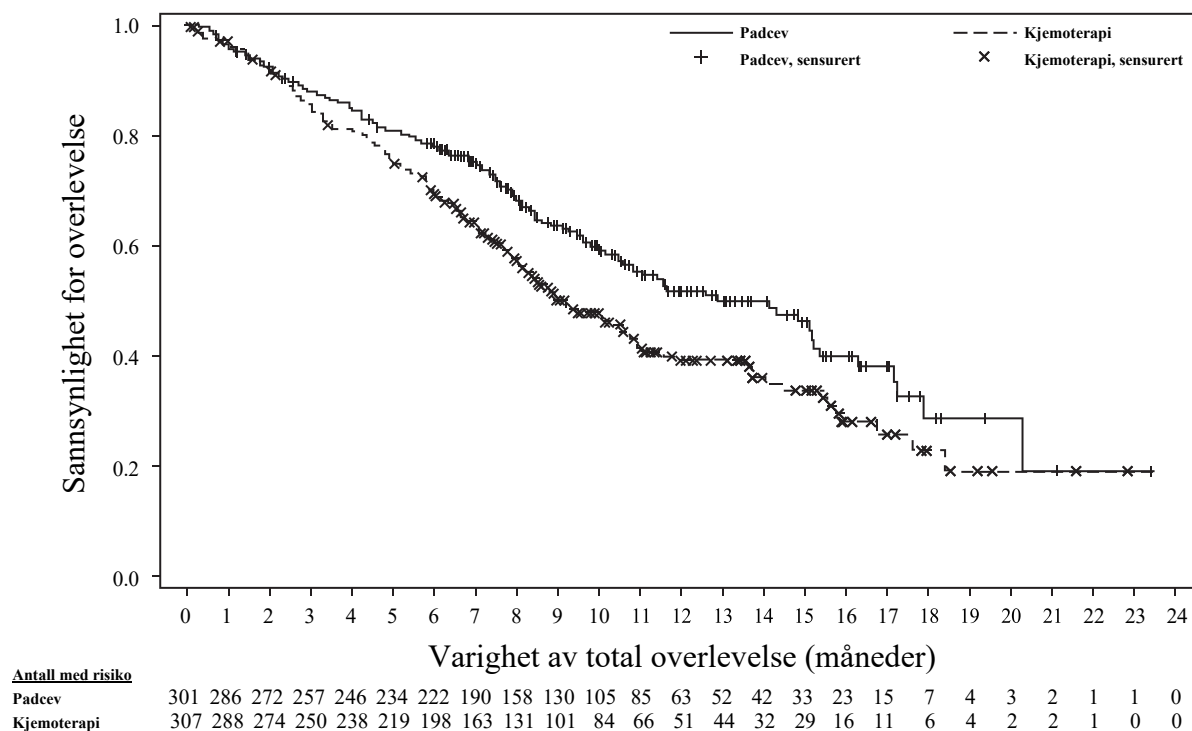
a. Forhåndsbestemt effektgrense = 0,00679, ensidig (justert med observerte dødsfall for 301)

b. Evaluert av utprøveren ved hjelp av RECIST v1.1

c. Forhåndsbestemt effektgrense = 0,02189, ensidig (justert med observerte PFS1-hendelser for 432)

d. Forhåndsbestemt effektgrense = 0,025, ensidig (justert med 100 % informasjonsfraksjon)

Figur 5. Kaplan-Meier-plott over total overlevelse, EV-301



Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med enfortumabvedotin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved urotelialt karsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Gjennomsnittlig beregnet distribusjonsvolum av ADC ved steady-state var 12,8 l etter 1,25 mg/kg enfortumabvedotin. *In vitro* varierte bindingen av ukonjugert MMAE til humane plasmaproteiner fra 68 % til 82 %. Ukonjugert MMAE vil neppe fortrenge eller bli fortrent av sterkt proteinbundne legemidler. *In vitro*-studier tyder på at ukonjugert MMAE er et substrat for P-glykoprotein.

Biotransformasjon

En liten fraksjon av ukonjugert MMAE som frigjøres fra enfortumabvedotin metaboliseres. *In vitro*-data tyder på at metabolismen av ukonjugert MMAE skjer primært via CYP3A4-oksidasjon.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig clearance av ADC og ukonjugert MMAE hos pasienter var henholdsvis 0,11 l/t og 2,11 l/t. ADC-elimineringen ble redusert på en multieksponensiell måte, med en halveringstid på 3,6 dager.

Elimineringen av ukonjugert MMAE så ut til å bli begrenset av hvor raskt det ble frigjort fra enfortumabvedotin. Elimineringen av ukonjugert MMAE ble redusert på en multieksponensiell måte, med en halveringstid på 2,6 dager.

Utskillelse

Ukonjugert MMAE utskilles hovedsakelig i feces, med en mindre andel i urin. Etter en enkeltdose av en annen ADC som inneholdt ukonjugert MMAE, ble ca. 24 % av totalt administrert ukonjugert

MMAE gjenfunnet i feces og urin som uendret ukonjugert MMAE over en periode på 1 uke. Mesteparten av gjenfunnet ukonjugert MMAE ble utskilt i feces (72 %). En lignende utskillelsesprofil forventes for ukonjugert MMAE etter administrering av enfortumabvedotin.

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetiske populasjonsanalyser tyder på at alder [intervall: 24 til 90 år; 60 % (450/748) > 65 år, 19 % (143/748) > 75 år] ikke har en klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til enfortumabvedotin.

Etnisitet og kjønn

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser har etnisitet [69 % (519/748) av europeisk opprinnelse, 21 % (158/748) av asiatisk opprinnelse, 1 % (10/748) av afrikansk opprinnelse og 8 % (61/748) annet eller ukjent] og kjønn [73 % (544/748) menn] ikke en klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til enfortumabvedotin.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ADC og ukonjugert MMAE ble evaluert etter administrering av 1,25 mg/kg enfortumabvedotin til pasienter med lett (CrCL > 60-90 ml/min), moderat (CrCL 30-60 ml/min) og alvorlig (CrCL 15-< 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Ingen signifikante forskjeller i AUC-eksponering av ADC eller ukonjugert MMAE ble observert hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Enfortumabvedotin har ikke vært evaluert hos pasienter med terminal nyresykdom (CrCL < 15 ml/min)

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra kliniske studier av pasienter med metastatisk urotelialt karsinom var det ingen signifikante forskjeller i ADC-eksponering, og en 37 % og 16 % økning i gjennomsnittlig konsentrasjon av ukonjugert MMAE hos pasienter med henholdsvis tidligere behandlet og tidligere ubehandlet lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin på 1 til $1,5 \times$ ULN og ASAT uansett verdi, eller total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT > ULN) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Enfortumabvedotin har bare vært studert hos et begrenset antall pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n = 5) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (n = 1). Virkningen av moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > $1,5 \times$ ULN og ASAT uansett verdi) eller levertransplantasjon på farmakokinetikken til ADC eller ukonjugert MMAE er ukjent.

Estimering fra fysiologisk-basert farmakokinetisk modellering

Samtidig bruk av enfortumabvedotin med ketokonazol (en kombinert P-gp- og (sterk) CYP3A-hemmer) estimeres å øke ukonjugert MMAE C_{maks} og AUC-eksponering i mindre grad, uten endring i ADC-eksponering.

Samtidig bruk av enfortumabvedotin med rifampin (en kombinert P-gp- og (sterk) CYP3A-induktor) estimeres å redusere ukonjugert MMAE C_{maks} og AUC-eksponering med moderat effekt, uten endring i ADC-eksponering. Den fulle virkningen av rifampin på ukonjugert MMAE C_{maks} kan være underestimert i PBPK-modellen.

Samtidig bruk av enfortumabvedotin estimeres å ikke påvirke eksponering for midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat). *In vitro*-studier med bruk av humane levermikrosomer tyder på at ukonjugert MMAE hemmer CYP3A4/5, men ikke andre CYP450-isoformer. Ukonjugert MMAE induserer ikke viktige CYP450-enzymmer i humane hepatocytter.

In vitro-studier

In vitro-studier tyder på at ukonjugert MMAE er et substrat for og ikke en hemmer av efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp). *In vitro*-studier fastslo at ukonjugert MMAE ikke var et substrat for brystkreftresistensprotein (BCRP), multiresistensassosiert protein 2 (MRP2), organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 eller 1B3 (OATP1B1 eller OATP1B3), organisk kationtransportør 2 (OCT2) eller organisk aniontransportør 1 eller 3 (OAT1 eller OAT3). Ukonjugert MMAE var ikke en hemmer av gallesalteksportpumpen (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 eller OATP1B3 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksikologiske studier viste at MMAE ikke hadde påviselig gentoksisk potensial i en reversmutasjonstest med bakterier (Ames-test) eller i en L5178Y TK⁺/– muselymfommutasjonsanalyse. MMAE induserte kromosomale avvik i mikronukleustest hos rotter, noe som er i samsvar med den farmakologiske virkningsmekanismen til mikrotubuliforstyrrende midler.

Hudlesjoner ble observert i studier av gjentatt dosering på rotter (4 og 13 uker) og aper (4 uker). Hudendringene var fullstendig reversible ved slutten av en rekonvalesensperiode på 6 uker.

Hyperglykemi rapportert i de kliniske studiene var fraværende i toksisitetsstudiene hos både rotter og aper, og det var ingen histopatologiske funn i pankreas hos noen av artene.

Føtal toksisitet (reduert kullstørrelse eller tap av hele kull) ble observert, og reduksjonen i kullstørrelse ble reflektert i en økning i tidlige resorpsjoner. Gjennomsnittlig føtal kroppsvekt hos overlevende fostre ved et dosenivå på 2 mg/kg var redusert sammenlignet med kontrollgruppen.

Føtale skjelettvariasjoner assosiert med enfortumabvedotin ble ansett som utviklingsforsinkelser. En dose på 2 mg/kg (omtrent lik eksponeringen ved anbefalt human dose) resulterte i maternal toksisitet, embryoføtal letalitet og strukturelle misdannelser som omfattet gastroschise, malrotasjon av bakbein, fraværende forlabbe, feilplasserte innvendige organer og sammenvokste nakkevirvler. I tillegg ble det observert skjelettanomalier (asymmetriske, sammenvokste, ufullstendig ossifiserte og misdannede sternebrae, misdannede nakkevirvler og unilateral ossifisering av torakalsentre) og redusert fostervekt.

Testikulær toksisitet, som bare ble observert hos rotter, ble delvis reversert ved slutten av en rekonvalesensperiode på 24 uker.

Det ble ikke utført egne prekliniske sikkerhetsstudier med enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Trehalosedihydrat

Polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år.

Rekonstituert oppløsning i hetteglass

Av mikrobiologiske hensyn skal oppløsningen overføres fra hetteglassene til infusjonsposen umiddelbart etter rekonstituering. Hvis de ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold før bruk av rekonstituerte hetteglass brukerens ansvar og skal normalt ikke være mer enn 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Skal ikke fryses.

Fortynnet doseringsoppløsning i infusjonsposen

Av mikrobiologiske hensyn skal den fortynnede oppløsningen i infusjonsposen administreres til pasienten umiddelbart etter fortynningen i infusjonsposen. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold før bruk av den fortynnede doseringsoppløsningen brukerens ansvar og skal normalt ikke være mer enn 16 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, inkludert infusjonstiden. Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Padcev 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml hetteglass type I med grå propp av brombutylgummi, 20 mm aluminiumsforsegling med en grønn ring og grønt lokk. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Padcev 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml hetteglass type I med grå propp av brombutylgummi, 20 mm aluminiumsforsegling med en sølvfarget ring og gult lokk. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for tilberedelse og administrasjon

Rekonstituering i hetteglass til engangsbruk

1. Følg prosedyrene for korrekt håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft.
2. Bruk hensiktsmessig aseptisk teknikk ved rekonstituering og tilberedelse av oppløsninger som skal doseres.
3. Beregn anbefalt dose basert på pasientens vekt for å fastslå antall og styrke (20 mg eller 30 mg) av hetteglass som trengs.
4. Rekonstituer hvert hetteglass som følger, og rett om mulig strømmen av sterilt vann til injeksjonsvæsker langs veggene av hetteglasset og ikke direkte på det lyofiliserte pulveret:

- a. 20 mg hetteglass: Tilsett 2,3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir 10 mg/ml enfortumabvedotin.
- b. 30 mg hetteglass: Tilsett 3,3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir 10 mg/ml enfortumabvedotin.
5. Virvle hvert hetteglass langsomt til innholdet er fullstendig oppløst. La det rekonstituerte hetteglasset eller hetteglassene stå i ro i minst 1 minutt til boblene er borte. Ikke rist hetteglasset. Skal ikke eksponeres for direkte sollys.
6. Inspiser oppløsningen visuelt for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul og fri for synlige partikler. Kast alle hetteglass med synlige partikler eller misfarging.

Fortynning i infusjonspose

7. Trekk opp beregnet dosemengde av den rekonstituerte oppløsningen fra hetteglasset eller hetteglassene, og overfør den til en infusjonspose.
8. Fortynn enfortumabvedotin med enten glukose 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringers laktat injeksjonsvæske, oppløsning. Infusjonsposestørrelsen skal romme nok oppløsningsvæske til å oppnå en endelig konsentrasjon på 0,3 mg/ml til 4 mg/ml enfortumabvedotin.

Fortynnet doseringsoppløsning av enfortumabvedotin er kompatibel med intravenøse infusjonsposer av polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat, polyolefin slik som polypropylen (PP), eller intravenøse flasker av polyetylen (PE), glykol-modifisert polyetylentereftalat, og infusjonssett av PVC med enten plastiseringsmiddel (bis(2-etylheksyl)-ftalat (DEHP) eller tris(2-etylheksyl)-trimellitat (TOTM)), PE og med filtermembraner (porestørrelse: 0,2–1,2 mikrom) av polyetersulfon, polyvinylidendifluorid eller blandede celluloseestere.

9. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende posen forsiktig opp ned. Ikke rist posen. Skal ikke eksponeres for direkte sollys.
10. Inspiser infusjonsposen visuelt for partikler eller misfarging før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul og fri for synlige partikler. Ikke bruk infusjonsposen hvis det er synlige partikler eller misfarging.
11. Kast eventuelt ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglassene til engangsbruk.

Administrasjon

12. Administrer infusjonen i løpet av 30 minutter gjennom en infusjonsslange. Ikke administrer som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

Ingen uforlikeligheter har vært observert med overføringsenhet med lukket system av akrylonitrilbutadienstyren (ABS), akryl, aktivt trekull, etylenpropylendienmonomer, metakrylat-ABS, polykarbonat, polyisopren, polyoksymetylen, PP, silikon, rustfritt stål, termoplastelastomer for rekonstituert oppløsning.

13. Ikke administrer andre legemidler samtidig gjennom samme infusjonsslange.
14. Det anbefales å benytte filtre montert på slange eller sprøyte (porestørrelse: 0,2–1,2 mikrom, anbefalte materialer: polyetersulfon, polyvinylidendifluorid, celluloseesterblandinger) under administrering.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.04.2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Sveits

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Padcev i hvert medlemsland, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med ansvarlig nasjonal myndighet om innhold og format på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmåter og andre aspekter ved programmet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Padcev markedsføres, sørge for at alt helsepersonell som forventes å forskrive Padcev får følgende materiell:

Pasientinformasjonspakken:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort
 - Pasientkort:
 - Informasjon til pasienter om at behandling med Padcev kan forårsake hudreaksjoner, inkludert alvorlige hudreaksjoner som SJS, TEN og andre alvorlige utslett.
 - Beskrivelse av symptomer på hudreaksjoner, og informasjon om å umiddelbart oppsøke lege ettersom slike symptomer kan være tegn på alvorlig hudreaksjon.
 - En advarsel til helsepersonell som behandler pasienten på et hvilket som helst tidspunkt, inkludert i akutte situasjoner, om at pasienten bruker Padcev.
 - Kontaktinformasjon til behandlende lege som har foreskrevet Padcev.
 - Pasienten skal alltid ha pasientkortet med seg. Det skal vises til alt helsepersonell.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal også legge ved et pasientkort i hver pakning av legemidlet, med teksten som er inkludert i Vedlegg III.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PADCEV 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
enfortumabum vedotinum

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 20 mg enfortumabvedotin.
Hver ml inneholder 10 mg med enfortumabvedotin etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Skal ikke omrystes.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalemballasjen.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/21/1615/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

PADCEV 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
enfortumabvedotin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PADCEV 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
enfortumabum vedotinum

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 30 mg enfortumabvedotin.
Hver ml inneholder 10 mg med enfortumabvedotin etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Skal ikke omrystes.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalemballasjen.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/21/1615/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

PADCEV 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
enfortumabvedotin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/ml

6. ANNET

INNHold I PASIENTKORTET

PASIENTKORT

PADCEV

(enfortumabvedotin)

- Ha **alltid** dette kortet med deg, særlig på reise og hvis du skal til en annen lege.
- Sørg for at du viser dette kortet til enhver lege, farmasøyt eller sykepleier ved enhver medisinsk behandling eller ved enhver konsultasjon på sykehus eller klinikk.
- Kontakt lege **umiddelbart** hvis du utvikler bivirkninger, spesielt de som er opplistet i dette pasientkortet.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON FOR PASIENTER

Padcev kan gi alvorlige bivirkninger, inkludert alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og andre alvorlige utslett som symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier **umiddelbart** dersom du har noen av disse symptomene:

- utslett eller kløe som blir verre eller kommer tilbake etter behandling
- blemmer eller avskalling av hud
- smertefulle sår i munn eller nese, hals eller kjønnsorganer
- feber eller influensalignende symptomer
- eller hovne lymfeknuter

Dette kan være tegn på en alvorlig hudreaksjon som kan inntreffe mens du får legemidlet, særlig i de første ukene av behandlingen. Hvis dette skjer, kommer legen til å overvåke deg og eventuelt gi deg et legemiddel for å behandle hudtilstanden. Hun eller han kan avbryte behandlingen midlertidig eller stoppe behandlingen hvis hudreaksjonen blir verre. Spør lege dersom du har noen spørsmål om behandlingen.

VIKTIG INFORMASJON FOR HELSEPERSONELL

- Denne pasienten er under behandling med Padcev (enfortumabvedotin) som kan forårsake alvorlige hudreaksjoner, inkludert SJS og TEN (særlig under den første behandlingssyklusen).
- Symptomer inkluderer utslett eller kløe som blir verre eller kommer tilbake etter behandling, blemmer eller avskalling av hud, smertefulle sår i munn eller nese, hals eller kjønnsorganer, feber eller influensalignende symptomer eller hovne lymfeknuter.
- Feber eller influensalignende symptomer kan være første tegn på hudreaksjon. Pasientene skal overvåkes med tanke på hudreaksjoner fra og med den første syklusen og under hele behandlingen. Topikale kortikosteroider/antihistaminer kan vurderes ved milde til moderate hudreaksjoner.
- Ved mistanke om SJS eller TEN, eller hvis bulløse lesjoner oppstår, avbryt **umiddelbart** behandlingen og henvis til spesialist. Histologisk bekreftelse er avgjørende for tidlig oppdagelse, og diagnose og intervensjon kan forbedre prognosen.
- Behandlingen skal seponeres permanent ved SJS eller TEN, hudreaksjoner av grad 4 eller tilbakevendende hudreaksjoner av grad 3.
- Hold tilbake behandlingen ved hudreaksjoner av grad 2 med feber, av grad 2 som forverres eller av grad 3, inntil bedring til grad ≤ 1 . Behandlingen gjenopptas ved samme dosenivå, eller vurder å redusere dosen med ett dosenivå. Vurder henvisning til spesialist.

Kontakt pasientens hematolog/onkolog for mer informasjon, og se produktinformasjonen for enfortumabvedotin som er tilgjengelig på <https://www.ema.europa.eu> og på www.felleskatalogen.no.

Mitt navn: _____
Mitt kontaktnummer: _____
Nødkontakt: _____
Nødkontaktnummer: _____
Navn på hematolog/onkolog/onkologisykepleier: _____
Kontaktnummer: _____
Kontaktnummer etter kontortid: _____
Navn på sykehuset mitt: _____
Kontaktnummer til sykehuset: _____
Dato for oppstart med PADCEV: _____

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Padcev 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Padcev 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning enfortumabvedotin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Padcev er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Padcev
3. Hvordan Padcev gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Padcev
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Padcev er og hva det brukes mot

Padcev inneholder virkestoffet enfortumabvedotin, som består av et monoklonalt antistoff som er koblet til et stoff som er beregnet på å drepe kreftceller. Det monoklonale antistoffet gjenkjenner visse kreftceller og leverer stoffet til kreftcellene.

Dette legemidlet brukes alene eller i kombinasjon med pembrolizumab hos voksne til å behandle en type kreft som kalles blærekreft (urotelialt karsinom).

Padcev gis når kreften har spredd seg til muskellaget i blæren og muligens en nærliggende lymfeknute, men ikke til andre deler av kroppen. Det brukes før kirurgisk fjerning av blæren (neoadjuvant behandling) og fortsetter deretter etter operasjonen (adjuvant behandling) for å forhindre at kreften kommer tilbake.

Padcev gis når kreften har spredd seg eller ikke kan fjernes med operasjon.

Når Padcev brukes alene, gis det til de som har fått et immunterapilegemiddel og i tillegg et kjemoterapilegemiddel som inneholder platina.

Dette legemidlet kan gis i kombinasjon med pembrolizumab. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget for dette andre legemidlet. Spør lege hvis du har spørsmål.

2. Hva du må vite før du får Padcev

Du skal ikke få Padcev

- dersom du er allergisk overfor enfortumabvedotin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege umiddelbart dersom du:

- har noen av de følgende symptomene på hudreaksjon:
 - utslett eller kløe som blir verre eller kommer tilbake etter behandling
 - blemmer eller avskalling av hud
 - smertefulle sår i munn eller nese, hals eller kjønnsorganer
 - feber eller influensalignende symptomer
 - hovne lymfeknuter
- dette kan være tegn på en alvorlig hudreaksjon som kan inntreffe mens du får legemidlet, særlig i de første ukene av behandlingen. Hudreaksjoner kan forekomme hos flere pasienter når dette legemidlet gis sammen med pembrolizumab. Hvis dette skjer, kommer legen til å overvåke deg og eventuelt gi deg et legemiddel for å behandle hudtilstanden. Han eller hun kan stoppe behandlingen midlertidig inntil symptomene blir bedret. Hvis hudreaksjonen din blir verre, kan legen stoppe behandlingen. Du vil også finne denne informasjonen i pasientkortet som følger med denne pakningen. Det er viktig at du alltid har pasientkortet med deg og viser det til alt helsepersonell du er i kontakt med.
- har symptomer på høyt blodsukker, inkludert hyppig vannlating, økt tørste, tåkesyn, forvirring, døsighet, mangel på appetitt, fruktaktig lukt av pusten, kvalme, oppkast eller magesmerter. Du kan utvikle høyt blodsukker under behandlingen.
- har lungeproblemer (pneumonitt / interstitiell lungesykdom) eller hvis du får nye eller forverrede symptomer, inkludert pusteproblemer, kortpustethet eller hoste. Disse lungeproblemene kan forekomme oftere når dette legemidlet gis sammen med pembrolizumab. Hvis dette skjer, kan legen stoppe behandlingen midlertidig inntil symptomene blir bedre, eller redusere dosen din. Hvis symptomene blir verre, kan legen stoppe behandlingen.
- har, eller tror at du har en infeksjon. Noen infeksjoner kan være alvorlige og kan være livstruende.
- har symptomer på nevrologiske problemer (nevropati), som nummenhet, prikking eller en prikkende følelse i hender eller føtter, eller muskelsvakhet. Hvis dette skjer, kan legen stoppe behandlingen midlertidig inntil symptomene blir bedre, eller redusere dosen din. Hvis symptomene blir verre, kan legen stoppe behandlingen.
- har øyeproblemer som for eksempel tørre øyne under behandlingen. Du kan utvikle problemer med tørre øyne mens du får Padcev.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Padcev

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege dersom du tar legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol), siden de kan øke mengden av Padcev i blodet ditt. Dersom du normalt bruker slike legemidler, kan det hende legen forandrer på det og forskriver et annet legemiddel til deg mens du behandles.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid. Padcev kan skade det ufødte barnet ditt.

Hvis du er kvinne som tar dette legemidlet og kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du behandles og i minst 6 måneder etter at behandlingen med Padcev er avsluttet.

Det er ikke kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk og kan skade barnet. Du skal ikke amme mens du blir behandlet og i minst 6 måneder etter at behandlingen med Padcev er avsluttet.

Menn som behandles med dette legemidlet, anbefales å få fryst ned og lagret sæd før behandling. Menn anbefales å unngå å få barn under behandling med legemidlet og i minst 4 måneder etter at de har fått den siste dosen med legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller betjen maskiner dersom du føler deg uvel under behandlingen.

3. Hvordan Padcev gis

Du vil få Padcev på et sykehus eller en klinikk, under tilsyn av en lege som har erfaring med å gi slik behandling.

Hvor mye Padcev du vil få

Når det brukes alene, er den anbefalte mengden av dette legemidlet 1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i en syklus på 28 dager. Når det brukes sammen med pembrolizumab, er den anbefalte dosen av dette legemidlet 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i en syklus på 21 dager. Legen avgjør hvor mange behandlinger du trenger.

Hvordan du vil få Padcev

Du vil få Padcev gjennom intravenøs infusjon i en blodåre over 30 minutter. Før bruk tilsettes Padcev i en infusjonspose som inneholder en oppløsning med glukose eller natriumklorid, eller Ringers laktat injeksjonsvæske, oppløsning.

Dersom du har glemt å få Padcev

Det er viktig at du overholder alle timeavtaler hvor du skal få Padcev. Hvis du går glipp av en time, ber du legen sette opp en ny time til deg.

Dersom du avbryter behandling med Padcev

Du må **ikke** avbryte behandlingen med Padcev, med mindre du har avtalt det med legen. Hvis du avbryter behandlingen, kan virkningen til legemidlet ta slutt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen mulige bivirkninger kan være alvorlige:

- **Hudreaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og andre alvorlige utslett som for eksempel symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem).** Snakk med lege umiddelbart dersom du har noen av disse tegnene på en alvorlig hudreaksjon: utslett eller kløe som blir verre eller kommer tilbake etter behandling, blemmer eller avskalling av hud, smertefulle sår i munn eller nese, hals eller kjønnsorganer, feber eller influensalignende symptomer eller hovne lymfeknuter (hyppighet ikke kjent).
- **Høyt blodsukker (hyperglykemi).** Snakk med lege umiddelbart dersom du har symptomer på høyt blodsukker, inkludert: hyppig vannlating, økt tørste, tåkesyn, forvirring, døsighet, mangel på appetitt, søtlig lukt av ånden, kvalme, oppkast eller magesmerter (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
- **En alvorlig komplikasjon ved diabetes, med høye nivåer av ketoner i blodet. Dette kan gjøre blodet mer surt (diabetisk ketoacidose)** (hyppighet ikke kjent).
- **Lungeproblemer (pneumonitt / interstitiell lungesykdom).** Snakk med lege umiddelbart dersom du får nye eller forverrede symptomer, inkludert pusteproblemer, kortpustethet eller hoste (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- **Nevrologiske problemer (perifer nevropati som for eksempel motorisk nevropati, sensorimotorisk nevropati, parestesi, hypoestesi og muskelsvakhet).** Snakk med lege umiddelbart dersom du får nummenhet, prikking eller en prikkende følelse i hender eller føtter, eller muskelsvakhet (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
- **Lekkasje av Padcev ut av venen og inn i vevet rundt infusjonsstedet (ekstravasasjon).** Snakk med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker rødhet, hevelse, kløe eller ubehag på infusjonsstedet. Dersom Padcev lekker fra injeksjonsstedet eller venen inn i nærliggende hud og vev, kan det føre til en reaksjon på infusjonsstedet. Slike reaksjoner kan oppstå rett etter at du har fått en infusjon, men noen ganger kan det skje flere dager etter infusjonen (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- **Alvorlig infeksjon (sepsis), når bakterier og deres giftstoffer (toksiner) sirkulerer i blodet og fører til organskade** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- **Infeksjoner hos pasienter med nedsatt immunforsvar (soppinfeksjoner)** (hyppighet ikke kjent).
- **Lungebetennelse (pneumoni)** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- **Infusjonsrelatert reaksjon**
Legemidler av denne typen (monoklonale antistoffer) kan forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner som:
 - lavt blodtrykk
 - hevelse i tungen
 - pustevansker (dyspné)
 - feber
 - frysninger
 - rødme i huden (flushing)
 - kløe
 - utslett
 - oppkast
 - generell uvelhetsfølelse (malaise)

- Vanligvis oppstår slike reaksjoner innen minutter til flere timer etter avsluttet infusjon. De kan imidlertid utvikle seg flere timer etter infusjonen, men dette er uvanlig. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Andre mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert med Padcev i kombinasjon med pembrolizumab for blærekreft som har spredd seg til muskellaget i blæren og muligens en nærliggende lymfeknute, men ikke til andre deler av kroppen og for blærekreft som har spredd seg eller ikke kan fjernes med operasjon:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- urinveisinfeksjon
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- kvalme, diaré og oppkast
- tretthet
- redusert appetitt
- endret smakssans
- tørre øyne
- hårtap
- vekttap
- tørr eller kløende hud
- flate eller røde vabler på huden
- økte leverenzymmer (aspartataminotransferase [ASAT] eller alaninaminotransferase [ALAT])
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (hypotyreose)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- lavt antall hvite blodceller (leukopeni)
- unormalt ganglag (ganglagsforstyrrelser)
- røde øyne
- elveblest på huden
- rødhet i huden
- utslett
- betente, kløende, sprukne og ru områder på huden
- rødhet og prikking i håndflater og fotsåler
- avskalling av hud
- munnsår
- utslett med tilleggssymptomer: kløe, rødhet, røde hevelser eller røde flekker på huden, væskefylte blemmer, store blemmer, sår i huden
- økt lipase (en blodprøve for å sjekke bukspyttkjertelen din)
- betennelse i musklene (myositt)
- lave nivåer av blodplater som kan føre til blødning og blåmerker (trombocytopeni)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- hudirritasjon
- hudsvie
- problemer med nervefunksjon som forårsaker sanseforandringer eller bevegelsesvansker
- allergiske hudreaksjoner
- utslett med tilleggssymptomer: ringformede flekker, avskalling av hud, væskefylte blemmer
- avskalling av hud over hele kroppen
- betennelse i hudfolder, inkludert i skrittet
- blemmer eller blemmelignende sår på huden
- betennelse eller kløe bare på bein og føtter

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- lavt antall hvite blodceller med eller uten feber
- misfarging eller unormal mørkning av huden (hyperpigmentering av hud, misfarging av hud, pigmenteringslidelse)

Følgende bivirkninger har vært rapportert med Padcev alene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- urinveisinfeksjon
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- kvalme, diaré og oppkast
- tretthet (fatigue)
- redusert appetitt
- endret smakssans
- tørre øyne
- hårtap
- vekttap
- tørr eller kløende hud
- utslett
- flate eller røde vabler på huden
- økte leverenzymer (aspartataminotransferase [ASAT] eller alaninaminotransferase [ALAT])

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- lavt antall hvite blodceller (leukopeni)
- unormalt ganglag (ganglagsforstyrrelser)
- røde øyne
- elveblest på huden
- rødhet i huden
- betente, kløende, sprukne og ru områder på huden
- rødhet og prikking i håndflater og fotsåler
- avskalling av hud
- munnsår
- utslett med tilleggssymptomer: kløe, rødhet, røde hevelser eller røde flekker på huden, væskefylte blemmer, store blemmer, sår i huden
- lavt nivå av blodplater som kan føre til blødning og blåmerker (trombocytopeni)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- hudirritasjon
- hudsvie
- problemer med nervefunksjon som forårsaker sanseforandringer eller bevegelsesvansker
- redusert muskelstyrke
- blodblærer
- allergiske hudreaksjoner
- utslett med tilleggssymptomer: ringformede flekker, avskalling av hud, flate væskefylte blemmer
- avskalling av hud over hele kroppen
- betennelse i hudfolder, inkludert i skrittet
- blemmer eller blemmelignende sår på huden
- betennelse eller kløe bare på bein og føtter

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- lavt antall hvite blodceller med eller uten feber
- misfarging eller unormal mørkning av huden (hyperpigmentering av hud, misfarging av hud, pigmenteringslidelse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Padcev

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Ikke oppbevar eventuelle ubrukte rester av infusjonsvæsken for gjenbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Padcev**

- Virkestoffet er enfortumabvedotin
- Ett hetteglass med 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 20 mg enfortumabvedotin
- Ett hetteglass med 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 30 mg enfortumabvedotin
- Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 10 mg enfortumabvedotin

Andre innholdsstoffer er histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20.

Hvordan Padcev ser ut og innholdet i pakningen

Padcev pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er et hvitt til off-white frysetørret pulver. Padcev leveres i en eske som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirkerInnehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry

V93 FC86
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 22588600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος
Ελλάδα
Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner for tilberedelse og administrasjon

Rekonstituering i hetteglass til engangsbruk

1. Følg prosedyrene for korrekt håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft.
2. Bruk hensiktsmessig aseptisk teknikk ved rekonstituering og tilberedelse av oppløsninger som skal doseres.
3. Beregn anbefalt dose basert på pasientens vekt for å fastslå antall og styrke (20 mg eller 30 mg) av hetteglass som trengs.
4. Rekonstituer hvert hetteglass som følger, og rett, om mulig, strømmen av sterilt vann til injeksjonsvæsker langs veggene av hetteglasset og ikke direkte på det lyofiliserte pulveret:
 - a. 20 mg hetteglass: Tilsett 2,3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir 10 mg/ml enfortumabvedotin.
 - b. 30 mg hetteglass: Tilsett 3,3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir 10 mg/ml enfortumabvedotin.
5. Virvle hvert hetteglass langsomt til innholdet er fullstendig oppløst. La det rekonstituerte hetteglasset eller hetteglassene stå i ro i minst 1 minutt til boblene er borte. Ikke rist hetteglasset. Skal ikke eksponeres for direkte sollys.
6. Inspiser oppløsningen visuelt for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul og fri for synlige partikler. Kast alle hetteglass med synlige partikler eller misfarging.

Fortynning i infusjonspose

7. Trekk opp beregnet dosemengde av den rekonstituerte oppløsningen fra hetteglasset eller hetteglassene, og overfør den til en infusjonspose.

8. Fortynn enfortumabvedotin med enten glukose 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringers laktat injeksjonsvæske, oppløsning. Infusjonsposestørrelsen skal romme nok oppløsningsvæske til å oppnå en endelig konsentrasjon på 0,3 mg/ml til 4 mg/ml enfortumabvedotin.

Fortynnet doseringsoppløsning av enfortumabvedotin er kompatibel med intravenøse infusjonsposer av polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat, polyolefin slik som polypropylen (PP), eller intravenøse flasker av polyetylen (PE), glykol-modifisert polyetylentereftalat, og infusjonssett av PVC med enten plastiseringsmiddel (bis(2-etylheksyl)-ftalat (DEHP) eller tris(2-etylheksyl)-trimellitat (TOTM)), PE og med filtermembraner (porestørrelse: 0,2–1,2 mikrom) av polyetersulfon, polyvinylidendifluorid eller blandede celluloseestere.

9. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende posen forsiktig opp ned. Ikke rist posen. Skal ikke eksponeres for direkte sollys.
10. Inspiser infusjonsposen visuelt for partikler eller misfarging før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul og fri for synlige partikler. Ikke bruk infusjonsposen hvis det er synlige partikler eller misfarging.
11. Kast eventuelt ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglassene til engangsbruk.

Administrasjon

12. Administrer infusjonen i løpet av 30 minutter gjennom en infusjonsslange. Ikke administrer som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

Ingen uforlikeligheter har vært observert med overføringsenhet med lukket system av akrylonitrilbutadienstyren (ABS), akryl, aktivt trekull, etylenpropylen dienmonomer, metakrylat-ABS, polykarbonat, polyisopren, polyoksymetylen, PP, silikon, rustfritt stål, termoplastelastomer for rekonstituert oppløsning.

13. Ikke administrer andre legemidler samtidig gjennom samme infusjonsslange.
14. Det anbefales å benytte filtre montert på slange eller sprøyte (porestørrelse: 0,2–1,2 mikrom, anbefalte materialer: polyetersulfon, polyvinylidendifluorid, celluloseesterblandinger) under administrering.

Destruksjon

Padcev er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for enfortumabvedotin er de vitenskapelige konklusjonene fra PRAC som følger:

I lys av tilgjengelige data om leukopeni, soppinfeksjoner og urinveisinfeksjoner fra kliniske studier og spontane rapporter, inkludert i enkelte tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, positiv de-challenge og positiv re-challenge (for leukopeni), vurderer PRAC at det i det minste foreligger en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom enfortumabvedotin og leukopeni, soppinfeksjoner og urinveisinfeksjoner. Produktinformasjonen for legemidler som inneholder enfortumabvedotin skal endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for enfortumabvedotin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder enfortumabvedotin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).