

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELSTETS NAMN

Padcev 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Padcev 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Padcev 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg enfortumab vedotin.

Efter beredning innehåller varje ml lösning 10 mg enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin består av en helt human IgG1-kappa-antikropp som konjugerats med det mikrotubuli-störande ämnet monometylaurestatin E (MMAE) via en proteasklyvbar maleimidokaproyl-valin-citrullin-länk.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Padcev i kombination med pembrolizumab är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpliga för platinainnehållande kemoterapi.

Padcev som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldödsreceptor 1 eller programmerad celldödsligand 1 (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Padcev ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandlingar. Säkerställ god venaccess innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Den rekommenderade dosen av enfortumab vedotin som monoterapi är 1,25 mg/kg (upp till högst 125 mg för patienter ≥ 100 kg) administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagarscykel fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Den rekommenderade dosen av enfortumab vedotin som ges i kombination med pembrolizumab är 1,25 mg/kg (upp till högst 125 mg för patienter ≥ 100 kg) administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter på dag 1 och 8 i en 3-veckorscykel (21 dagar) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Den rekommenderade dosen av pembrolizumab är antingen 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter. Pembrolizumab ska administreras efter enfortumab vedotin om de ges på samma dag. Se produktresumén för pembrolizumab för ytterligare information om dosering av pembrolizumab.

Tabell 1. Rekommenderad dosminskning av enfortumab vedotin vid biverkningar

	Dosnivå
Startdos	1,25 mg/kg upp till 125 mg
Första dosminskning	1,0 mg/kg upp till 100 mg
Andra dosminskning	0,75 mg/kg upp till 75 mg
Tredje dosminskning	0,5 mg/kg upp till 50 mg

Dosjusteringar

Tabell 2. Dosuppehåll, dosminskning och utsättning av enfortumab vedotin hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer

Biverkning	Svårighetsgrad*	Dosjustering*
Hudreaktioner	Misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller bullösa lesioner	Gör omedelbart uppehåll och remittera till specialist.
	Bekräftad SJS eller TEN; grad 4 eller återkommande grad 3	Sätt ut behandlingen permanent.
	Förrädd grad 2 Grad 2 med feber Grad 3	• Gör uppehåll till grad ≤ 1. • Remiss till specialist bör övervägas. • Återuppta med samma dosnivå eller överväg dosminskning med en dosnivå (se tabell 1).
Hyperglykemi	Blodglukos > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	• Gör uppehåll tills förhöjt blodglukos har förbättrats till $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). • Återuppta behandlingen med samma dosnivå.
Pneumonit/interstitiell lungsjukdom (ILD)	Grad 2	• Gör uppehåll till grad ≤ 1, återuppta sedan med samma dos eller överväg dosminskning med en dosnivå (se tabell 1).
	Grad ≥ 3	Sätt ut behandlingen permanent.
Perifer neuropati	Grad 2	• Gör uppehåll till grad ≤ 1. • Vid första tillfället, återuppta behandlingen med samma dosnivå. • Vid återkommande tillfällen, gör uppehåll till grad ≤ 1 och återuppta sedan behandlingen med en minskning med en dosnivå (se tabell 1).
	Grad ≥ 3	Sätt ut behandlingen permanent.

*Toxicitet klassificerades enligt National Cancer Institute (USA:s nationella cancerinstitut) Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) (gemensamma terminologikriterier för biverkningar) där grad 1 är lindrig, grad 2 är måttlig, grad 3 är svår och grad 4 är livshotande.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt [kreatininclearance (CrCL) > 60-90 ml/min], måttligt (CrCL 30-60 ml/min) eller svårt (CrCL 15- <30 ml/min) nedsatt njurfunktion. Enfortumab vedotin har inte utvärderats hos patienter med terminal njursjukdom (CrCL < 15 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion [totalt bilirubin på 1 till $1,5 \times$ övre gränsen för normalvärdet (ULN) oavsett ASAT-värde, eller totalt bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN]. Enfortumab vedotin har endast utvärderats hos ett begränsat antal patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion förväntas öka den systemiska exponeringen för MMAE (det cytotoxiska läkemedlet), patienter ska därför övervakas noga med avseende på eventuella biverkningar. På grund av begränsad mängd data för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion kan inga specifika doseringsrekommendationer ges (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av enfortumab vedotin för en pediatrisk population för indikationen lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer.

Administreringssätt

Padcev är avsett för intravenös användning. Den rekommenderade dosen måste administreras som intravenös infusion under 30 minuter. Enfortumab vedotin får inte administreras som intravenös push- eller bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Hudreaktioner

Hudreaktioner förekommer vid behandling med enfortumab vedotin eftersom enfortumab vedotin binder till nektin-4 som uttrycks i huden. Feber eller influensaliknande symtom kan vara det första tecknet på en svår hudreaktion, och patienten ska observeras om detta inträffar.

Lindriga till måttliga hudreaktioner, främst makulopapulösa utslag, har rapporterats med enfortumab vedotin. Incidensen för hudreaktioner var högre när enfortumab vedotin gavs i kombination med pembrolizumab jämfört med enfortumab vedotin som monoterapi (se avsnitt 4.8). Allvarliga hudbiverkningar, inklusive SJS och TEN, med dödlig utgång har också förekommit hos patienter som behandlats med enfortumab vedotin, främst under den första behandlingscykeln.

Patienter ska övervakas med avseende på hudreaktioner från och med att den första cykeln inleds och under hela behandlingen. Lämplig behandling, till exempel med kortikosteroider topiskt och antihistaminer kan övervägas vid lindriga till måttliga hudreaktioner. Vid misstänkt SJS eller TEN eller vid uppkomst av bullösa lesioner, gör omedelbart uppehåll i behandlingen och remittera till specialist. Histologisk bekräftelse inklusive övervägande av multipla biopsier är kritiskt för tidig identifiering eftersom diagnos och intervention kan förbättra prognosen. Sätt ut Padcev permanent vid bekräftad SJS eller TEN, hudreaktioner av grad 4 eller återkommande hudreaktioner av grad 3. Vid förvärrade hudreaktioner av grad 2, grad 2 med feber eller hudreaktioner av grad 3 ska ett uppehåll i

behandlingen göras till grad ≤ 1 och remiss till specialist bör övervägas. Behandlingen ska återupptas vid samma dosnivå, alternativt ska dosminskning med en dosnivå övervägas (se avsnitt 4.2).

Pneumonit/ILD

Allvarlig, livshotande eller dödlig pneumonit/ILD har förekommit hos patienter som behandlats med enfortumab vedotin. Incidensen för pneumonit/ILD, inklusive allvarliga händelser, var högre när enfortumab vedotin gavs i kombination med pembrolizumab jämfört med enfortumab vedotin som monoterapi (se avsnitt 4.8).

Övervaka patienter för tecken och symtom som kännetecknar pneumonit/ILD så som hypoxi, hosta, dyspné eller interstitiella infiltrat vid radiologiska undersökningar. Kortikosteroider ska administreras vid händelser av grad ≥ 2 (till exempel med en initial dos prednison om 1-2 mg/kg/dag eller motsvarande, med efterföljande dosnedtrappning). Gör uppehåll i behandlingen med Padcev vid pneumonit/ILD av grad 2 och överväg dosminskning. Sätt ut Padcev permanent vid pneumonit/ILD av grad ≥ 3 (se avsnitt 4.2).

Hyperglykemi

Hyperglykemi och diabetesketoacidosis (DKA), inklusive dödsfall, har förekommit hos patienter med och utan tidigare diabetes mellitus, som behandlats med enfortumab vedotin (se avsnitt 4.8).

Hyperglykemi förekom oftare hos patienter med tidigare hyperglykemi eller högt BMI (≥ 30 kg/m²). Patienter med HbA1c ≥ 8 % vid baseline exkluderades från kliniska studier. Blodglukosnivåerna ska övervakas före dosering och regelbundet under behandlingens gång när kliniskt indicerat hos patienter som har eller löper risk att utveckla diabetes mellitus eller hyperglykemi. Om blodglukosnivån är förhöjd $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl) ska ett uppehåll i behandlingen med Padcev göras tills blodglukosnivån är $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). Behandla på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2).

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner såsom sepsis eller pneumoni (inklusive dödlig utgång) har rapporterats hos patienter som behandlas med Padcev. Patienter ska noggrant övervakas under behandlingen med avseende på uppkomst av möjliga allvarliga infektioner.

Perifer neuropati

Perifer neuropati, främst perifer sensorisk neuropati, har förekommit vid behandling med enfortumab vedotin, inklusive grad ≥ 3 -reaktioner (se avsnitt 4.8). Patienter med tidigare perifer neuropati grad ≥ 2 exkluderades från kliniska studier. Patienter ska övervakas med avseende på symtom på nyuppkommen eller förvärrad perifer neuropati eftersom en fördröjning, dosminskning eller utsättning av enfortumab vedotin kan behövas för dessa patienter (se tabell 1). Padcev ska sättas ut permanent vid perifer neuropati grad ≥ 3 (se avsnitt 4.2).

Ögonsjukdomar

Ögonsjukdomar, främst torra ögon, har förekommit hos patienter som behandlats med enfortumab vedotin (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas med avseende på ögonsjukdomar. Överväg tårersättning som profylax för torra ögon och remiss för oftalmologisk bedömning om ögonsymtomen kvarstår eller förvärras.

Extravasering vid infusionsstället

Skador på hud och mjukdelar har observerats efter administrering av enfortumab vedotin när extravasering inträffat (se avsnitt 4.8). Säkerställ god venaccess innan administreringen av Padcev påbörjas och var uppmärksam på eventuell extravasering vid infusionsstället under administreringen. Om extravasering inträffar ska infusionen avbrytas och eventuella biverkningar övervakas.

Embryonal-fetal toxicitet och preventivmedel

Gravida kvinnor ska informeras om eventuella risker för fostret (se avsnitt 4.6 och 5.3). Fertila kvinnor ska rekommenderas att ta ett graviditetstest inom 7 dagar innan behandling med enfortumab vedotin påbörjas samt att använda preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter att behandlingen avslutats. Män som behandlas med enfortumab vedotin ska rekommenderas att inte bli fäder under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen av Padcev.

Informationspaketet till patienten

Förskrivaren måste diskutera riskerna med Padcev-behandling, inklusive kombinationsbehandling med pembrolizumab, med patienten. Bipacksedeln och patientkortet ska ges till patienten vid varje förskrivning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella läkemedelsinteraktionsstudier med enfortumab vedotin har inte utförts. Samtidig administrering av enfortumab vedotin och CYP3A4 (substrat)-metaboliserade läkemedel medför ingen kliniskt relevant risk för inducering av farmakokinetiska interaktioner (se avsnitt 5.2).

Effekter av andra läkemedel på enfortumab vedotin

CYP3A4-hämmare, -substrat eller -inducerare

Baserat på fysiologiskt baserad farmakokinetisk (PBPK) modellering förutsägs samtidig användning av enfortumab vedotin och ketokonazol (en kombinerad P-gp- och stark CYP3A-hämmare) öka C_{max} för okonjugerat MMAE och AUC exponering i mindre utsträckning, utan någon förändring i exponeringen för antikropps-konjugatet. Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare. Patienter som samtidigt får starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) ska övervakas mer noggrant beträffande tecken på toxicitet.

Okonjugerat MMAE förutsägs inte förändra AUC för samtidiga läkemedel som är CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam).

Starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan minska exponeringen för okonjugerat MMAE med måttlig effekt (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Graviditetstest rekommenderas för fertila kvinnor inom 7 dagar innan behandlingen påbörjas. Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter att behandlingen avslutats. Män som behandlas med enfortumab vedotin ska rekommenderas att inte bli fäder under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Padcev.

Graviditet

Baserat på djurstudier kan Padcev orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor. Studier av embryo- och fosterutveckling hos honråttor har visat att intravenös administrering av enfortumab vedotin resulterade i ett lägre antal livsdugliga foster, mindre kullar och ökat antal tidig resorption (se avsnitt 5.3). Padcev rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder ett effektivt preventivmedel.

Amning

Det är okänt om enfortumab vedotin utsöndras i bröstmjolk. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Padcev och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Hos råttor resulterade administrering av upprepade doser av enfortumab vedotin i testikulär toxicitet och kan förändra fertiliteten hos män. MMAE har visats ha aneugena egenskaper (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med detta läkemedel ska därför rekommenderas att frysa in spermaprover för förvaring före behandlingen. Det finns inga data om effekten av Padcev på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Padcev har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enfortumab vedotin som monoterapi

Säkerheten för enfortumab vedotin som monoterapi utvärderades hos 793 patienter som fick minst en dos enfortumab vedotin på 1,25 mg/kg i två fas 1-studier (EV-101 och EV-102), tre fas 2-studier (EV-103, EV-201 och EV-203) och en fas 3-studie (EV-301) (se tabell 3). Patienterna exponerades för enfortumab vedotin under en mediantid på 4,7 månader (intervall: 0,3 till 55,7 månader).

De vanligaste biverkningarna av enfortumab vedotin var alopeci (47,7 %), minskad aptit (47,2 %), trötthet (46,8 %), diarré (39,1 %), perifer sensorisk neuropati (38,5 %), illamående (37,8 %), klåda (33,4 %), dysgeusi (30,4 %), anemi (29,1 %), viktninskning (25,2 %), makulopapulösa utslag (23,6 %), torr hud (21,8 %), kräkningar (18,7 %), förhöjt aspartataminotransferas (17 %), hyperglykemi (14,9 %), torra ögon (12,7 %), förhöjt alaninaminotransferas (12,7 %) och utslag (11,6 %).

De vanligaste svåra biverkningarna (≥ 2 %) var diarré (2,1 %) och hyperglykemi (2,1 %). Tjugoen procent av patienterna avbröt behandlingen med enfortumab vedotin permanent på grund av biverkningar. Den vanligaste biverkningen (≥ 2 %) som ledde till permanent utsättning var perifer sensorisk neuropati (4,8 %). Biverkningar som ledde till dosuppehåll förekom hos 62 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna (≥ 2 %) som ledde till dosuppehåll var perifer sensorisk neuropati (14,8 %), trötthet (7,4 %), makulopapulösa utslag (4 %), förhöjt aspartataminotransferas (3,4 %), förhöjt alaninaminotransferas (3,2 %), anemi (3,2 %), hyperglykemi (3,2 %), minskat neutrofilantal (3 %), diarré (2,8 %), utslag (2,4 %) och perifer motorisk neuropati (2,1 %). Hos 38 % av patienterna krävdes en dosminskning på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna (≥ 2 %) som ledde till en dosminskning var perifer sensorisk neuropati (10,3 %), trötthet (5,3 %), makulopapulösa utslag (4,2 %) och minskad aptit (2,1 %).

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab

När enfortumab vedotin administreras i kombination med pembrolizumab, se produktresumén för pembrolizumab innan behandlingen sätts in.

Säkerheten för enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab utvärderades hos 564 patienter som fick minst en dos enfortumab vedotin på 1,25 mg/kg i kombination med pembrolizumab i en fas 2-studie (EV-103) och en fas 3-studie (EV-302) (se tabell 3). Patienterna exponerades för enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab under en mediantid på 9,4 månader (intervall: 0,3 till 34,4 månader).

De vanligaste biverkningarna av enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab var perifer sensorisk neuropati (53,4 %), pruritus (41,1 %), trötthet (40,4 %), diarré (39,2 %), alopeci (38,5 %), makulopapulösa utslag (36 %), viktnedgång (36 %), minskad aptit (33,9 %), illamående (28,4 %), anemi (25,7 %), dysgeusi (24,3 %), torr hud (18,1 %), förhöjt alaninaminotransferas (16,8 %), hyperglykemi (16,7 %), förhöjt aspartataminotransferas (15,4 %), torra ögon (14,4 %), kräkningar (13,3 %), makulösa utslag (11,3 %), hypotyreoos (10,5 %) och neutropeni (10,1 %).

De vanligaste svåra biverkningarna (≥ 2 %) var diarré (3 %) och pneumonit (2,3 %).

Trettiosex procent av patienterna avbröt behandlingen med enfortumab vedotin permanent på grund av biverkningar. De vanligaste biverkningarna (≥ 2 %) som ledde till utsättning var perifer sensorisk neuropati (12,2 %) och makulopapulösa utslag (2 %).

Biverkningar som ledde till dosuppehåll av enfortumab vedotin förekom hos 72 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna (≥ 2 %) som ledde till dosuppehåll var perifer sensorisk neuropati (17 %), makulopapulösa utslag (6,9 %), diarré (4,8 %), trötthet (3,7 %), pneumonit (3,7 %), hyperglykemi (3,4 %), neutropeni (3,2 %), förhöjt alaninaminotransferas (3 %), pruritus (2,3 %) och anemi (2 %).

Biverkningar som ledde till dosminskning av enfortumab vedotin förekom hos 42,4 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna (≥ 2 %) som ledde till dosminskning var perifer sensorisk neuropati (9,9 %), makulopapulösa utslag (6,4 %), trötthet (3,2 %), diarré (2,3 %) och neutropeni (2,1 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerades under kliniska studier av enfortumab vedotin som monoterapi eller i kombination med pembrolizumab, eller som har rapporterats vid användning av enfortumab vedotin efter marknadsintroduktionen, anges i detta avsnitt efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar hos patienter som behandlats med enfortumab vedotin

	Monoterapi	I kombination med pembrolizumab
Infektioner och infestationer		
Vanliga	Sepsis, pneumoni	Sepsis, pneumoni
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Anemi	Anemi
Vanliga	Trombocytopeni	Trombocytopeni
Ingen känd frekvens ¹	Neutropeni, febril neutropeni, minskat neutrofilantal	Neutropeni, febril neutropeni, minskat neutrofilantal
Endokrina systemet		
Mycket vanliga		Hypotyreoos
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	Hyperglykemi, minskad aptit	Hyperglykemi, minskad aptit
Ingen känd frekvens ¹	Diabetesketoacidosis	Diabetesketoacidosis
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi	Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi
Vanliga	Perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, parestesi, hypestesi, gångstörningar, muskelsvaghet	Perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, parestesi, hypestesi, gångstörningar, muskelsvaghet
Mindre vanliga	Demyeliniserande polyneuropati, polyneuropati, neurotoxicitet, motoriska störningar, dysestesi, muskeltrofi, neuralgi, peroneal nervförlamning, sensoriskt bortfall, brännande känsla i huden, brännande känsla	Neurotoxicitet, dysestesi, myasthenia gravis, neuralgi, peroneal nervförlamning, brännande känsla i huden
Ögon		
Mycket vanliga	Torra ögon	Torra ögon

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket vanliga		Pneumonit/ILD ²
Vanliga	Pneumonit/ILD ²	
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Diarré, kräkningar, illamående	Diarré, kräkningar, illamående
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Alopeci, pruritus, utslag, makulopapulösa utslag, torr hud	Alopeci, pruritus, makulopapulösa utslag, torr hud, makulösa utslag
Vanliga	Läkemedelsutslag, hudexfoliering, konjunktivit, bullös dermatit, blåsor, stomatit, palmopantar erytrodysestesi, eksem, erytem, erytematösa utslag, makulösa utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag	Utslag, hudexfoliering, konjunktivit, bullös dermatit, blåsor, stomatit, palmopantar erytrodysestesi, eksem, erytem, erytematösa utslag, papulösa utslag, erytema multiforme, dermatit
Mindre vanliga	Generaliserad exfoliativ dermatit, erytema multiforme, exfoliativa utslag, pemfigoid, makulovesikulära utslag, dermatit, allergisk dermatit, kontaktdermatit, intertrigo, hudirritation, staseksem, blodblåsor	Läkemedelsutslag, generaliserad exfoliativ dermatit, exfoliativa utslag, pemfigoid, kontaktdermatit, intertrigo, hudirritation, staseksem
Ingen känd frekvens ¹	Toxisk epidermal nekrolys, hyperpigmentering av huden, missfärgning av huden, pigmenteringsstörningar, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekros, symmetriskt läkemedelsutlöst intertriginöst eksem och böjveckseksem	Toxisk epidermal nekrolys, hyperpigmentering av huden, missfärgning av huden, pigmenteringsstörningar, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekros, symmetriskt läkemedelsutlöst intertriginöst eksem och böjveckseksem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga		Myosit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet
Vanliga	Extravasering vid infusionsstället	Extravasering vid infusionsstället
Undersökningar		
Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, viktninskning	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, viktninskning
Vanliga		Förhöjt lipas
Skador, förgiftning och operationskomplikationer		
Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion	Infusionsrelaterad reaktion

¹Baserat på globala erfarenheter efter marknadsintroduktion.

²Inkluderar akut andnödssyndrom (ARDS), autoimmun lungsjukdom, immunmedierad lungsjukdom, interstitiell lungsjukdom, lungopacitet, organiserande pneumoni, pneumonit, lungfibros, lungtoxicitet och sarkoidos.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunogenicitet

Totalt testades 697 patienter för immunogenicitet mot enfortumab vedotin 1,25 mg/kg som monoterapi; 16 patienter bekräftades vara positiva för anti-läkemedelsantikroppar (ADA) vid baseline, och hos patienter som var negativa vid baseline (n = 681) var totalt 24 (3,5 %) positiva efter baseline.

Totalt testades 490 patienter för immunogenicitet mot enfortumab vedotin efter att ha fått enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab; 24 patienter bekräftades vara positiva för ADA vid baseline, och hos patienter som var negativa vid baseline (n = 466) var totalt 14 (3 %) positiva efter baseline. Incidensen av behandlingsrelaterad utveckling av antikroppar mot enfortumab vedotin var konsekvent vid utvärdering efter administrering av enfortumab vedotin som monoterapi och i kombination med pembrolizumab.

På grund av det begränsade antalet patienter med antikroppar mot Padcev går det inte att dra några slutsatser kring en potentiell effekt av immunogeniciteten med avseende på effekt, säkerhet eller farmakokinetik.

Hudreaktioner

I kliniska studier med enfortumab vedotin som monoterapi förekom hudreaktioner hos 57 % (452) av de 793 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Svåra (grad 3 eller 4) hudreaktioner förekom hos 14 % (108) av patienterna och en majoritet av dessa reaktioner utgjordes av makulopapulösa utslag, stomatit, erytematösa utslag, utslag eller läkemedelsutslag. Mediantiden till debut av svåra hudreaktioner var 0,7 månader (intervall: 0,1 till 8,2 månader). Allvarliga hudreaktioner förekom hos 4,3 % (34) av patienterna. Av de patienter som fick hudreaktioner och det fanns data gällande återhämtning (n = 366) upplevde 61 % fullständig återhämtning, 24 % partiell förbättring och 15 % ingen förbättring vid den sista bedömningen. Av de 39 % av patienterna som hade kvarvarande hudreaktioner vid den sista bedömningen hade 38 % händelser av grad ≥ 2 .

I kliniska studier med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab förekom hudreaktioner hos 70 % (392) av de 564 patienterna och en majoritet av dessa reaktioner utgjordes av makulopapulösa utslag, makulösa utslag och papulösa utslag. Svåra (grad 3 eller 4) hudreaktioner förekom hos 17 % (97) av patienterna (grad 3: 16 %, grad 4: 1 %). Mediantiden till debut av svåra hudreaktioner var 1,7 månader (intervall: 0,1 till 17,2 månader). Av de patienter som fick hudreaktioner och det fanns data gällande återhämtning (n = 391) upplevde 59 % fullständig återhämtning, 30 % partiell förbättring och 10 % ingen förbättring vid den sista bedömningen. Av de 41 % av patienterna som hade kvarvarande hudreaktioner vid den sista bedömningen hade 27 % händelser av grad ≥ 2 .

Pneumonit/ILD

I kliniska studier med enfortumab vedotin som monoterapi förekom pneumonit/ILD hos 26 (3,3 %) av de 793 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Mindre än 1 % av patienterna upplevde allvarlig (grad 3 eller 4) pneumonit/ILD (grad 3: 0,5 %, grad 4: 0,3 %). Pneumonit/ILD resulterade i att behandlingen med enfortumab vedotin avslutades hos 0,5 % av patienterna. Inga patienter avled på grund av pneumonit/ILD. Mediantiden till debut av pneumonit/ILD, oavsett grad, var 2,7 månader (intervall: 0,6 till 6,0 månader) och medianduration för pneumonit/ILD var 1,6 månader (intervall: 0,1 till 43,0 månader). Av de 26 patienter som upplevde pneumonit/ILD hade 8 (30,8 %) tillbakagång av symtom.

I kliniska studier med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab förekom pneumonit/ILD hos 58 (10,3 %) av de 564 patienterna. Allvarlig (grad 3 eller 4) pneumonit/ILD förekom hos 20 patienter (grad 3: 3,0 %, grad 4: 0,5 %). Pneumonit/ILD ledde till utsättning av enfortumab vedotin hos 2,1 % av patienterna. Två patienter avled av pneumonit/ILD. Mediantiden till debut av pneumonit/ILD oavsett grad var 4 månader (intervall: 0,3 till 26,2 månader).

Hyperglykemi

I kliniska studier med enfortumab vedotin som monoterapi förekom hyperglykemi (blodglukos > 13,9 mmol/l) hos 17 % (133) av de 793 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Allvarliga händelser med hyperglykemi inträffade hos 2,5 % av patienterna. Sju procent av patienterna utvecklade allvarlig hyperglykemi (grad 3 eller 4) och 0,3 % av patienterna avled, varav en av hyperglykemi och en av diabetesketoacidosis. Incidensen för hyperglykemi grad 3–4 ökade konsekvent hos patienter med högre BMI och hos patienter med högre hemoglobin A1C (HbA1c) vid baseline. Mediantiden till debut av hyperglykemi var 0,5 månader (intervall: 0 till 20,3).

Av de patienter som fick hyperglykemi och det fanns data gällande återhämtning (n = 106) upplevde 66 % fullständig återhämtning, 19 % partiell förbättring och 15 % ingen förbättring vid den sista bedömningen. Av de 34 % av patienterna som hade kvarvarande hyperglykemi vid den sista bedömningen hade 64 % händelser av grad ≥ 2 .

Perifer neuropati

I kliniska studier av enfortumab vedotin som monoterapi förekom perifer neuropati hos 53 % (422) av de 793 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Fem procent av patienterna fick allvarlig perifer neuropati (grad 3 eller 4) vilket inkluderade sensoriska och motoriska händelser. Mediantiden till debut av perifer neuropati av grad ≥ 2 var 5 månader (intervall: 0,1 till 20,2). Av de patienter som fick neuropati och det fanns data gällande återhämtning (n = 340) upplevde 14 % fullständig återhämtning, 46 % partiell förbättring och 41 % ingen förbättring vid den sista bedömningen. Av de 86 % av patienterna som hade kvarvarande neuropati vid den sista bedömningen hade 51 % händelser av grad ≥ 2 .

Ögonsjukdomar

I kliniska studier med enfortumab vedotin som monoterapi upplevde 30 % av patienterna torra ögon under behandling med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Uppehåll i behandlingen gjordes hos 1,5 % av patienterna och hos 0,1 % av patienterna sattes behandlingen ut permanent på grund av torra ögon. Allvarliga (grad 3) torra ögon förekom endast hos 3 patienter (0,4 %). Mediantiden till debut av torra ögon var 1,7 månader (intervall: 0 till 30,6 månader).

Särskilda populationer

Äldre

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab har studerats hos 173 patienter < 65 år och 391 patienter ≥ 65 år. Generellt var biverkningarnas frekvens högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med < 65 år, i synnerhet vid allvarliga biverkningar (56,3 % respektive 35,3 %) och händelser av grad 3 eller högre (80,3 % respektive 64,2 %), i likhet med vad som har observerats för det kemoterapeutiska komparatorläkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget känt motgift vid överdosering av enfortumab vedotin. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant med avseende på biverkningar och stödjande behandling ska administreras vid behov med hänsyn tagen till halveringstiden på 3,6 dagar (antikroppskonjugat) och 2,6 dagar (MMAE).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FX13

Verkningsmekanism

Enfortumab vedotin är ett antikropps-konjugat som riktar in sig på nektin-4, ett adhesionsprotein som finns på ytan av de uroteliala cancercellerna. Det består av en helt human IgG1-kappa-antikropp som konjugerats med det mikrotubuli-störande ämnet MMAE via en proteasklyvbar maleimidokaproyl-valin-citrullin-länk. Icke-kliniska studier tyder på att anticancereffekten av enfortumab vedotin beror på bindningen av antikropps-konjugatet till nektin-4-uttryckande celler, följt av internalisering av antikropps-konjugat-nektin-4-komplexet och frisättning av MMAE via proteolytisk klyvning. Frisättningen av MMAE stör nätverket av mikrotubuli i cellen, vilket får till följd att cellcykeln stoppas, apoptos och immunogen celldöd induceras. MMAE som frisätts från celler som enfortumab vedotin riktat in sig på kan sprida sig till närliggande nektin-4-låguttryckande celler, vilket leder till cytotoxisk celldöd. Kombinationen av enfortumab vedotin och PD-1-hämmare resulterar i ökad antitumöreffekt. Detta överensstämmer med de kompletterande mekanismerna för MMAE-inducerad celldöd och inducering av immunogen celldöd, samt uppregleringen av immunfunktionen genom PD-1-hämning.

Hjärtats elektrofysiologi

Vid den rekommenderade dosen på 1,25 mg/kg förlängde inte enfortumab vedotin det genomsnittliga QTc-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning baserat på EKG-data från en studie med patienter med avancerad urotelial cancer.

Klinisk effekt och säkerhet

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab

Tidigare obehandlad lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer

EV-302 (KEYNOTE-A39)

Effekten av Padcev i kombination med pembrolizumab utvärderades i studie EV-302 (KEYNOTE-A39), en öppen, randomiserad fas 3-multicenterstudie som inkluderade 886 patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som inte hade fått någon tidigare systemisk behandling för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom. Patienter som fick neoadjuvant kemoterapi eller patienter som fick adjuvant kemoterapi efter cystektomi inkluderades i studien om det återkommande tillfället var > 12 månader efter slutförd behandling. Patienterna betraktades som olämpliga för cisplatinbehandling om de uppfyllde minst ett av följande kriterier: glomerulär filtrationshastighet (GFR) mellan 30 och 59 ml/min, performance status enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , hörselnedsättning grad ≥ 2 eller hjärtsvikt klass III enligt New York Heart Association (NYHA).

Patienterna randomiserades 1:1 till att få antingen enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab (arm A) eller gemcitabin och platinabaserad kemoterapi (cisplatin eller karboplatin) (arm B). Patienter i arm A fick enfortumab vedotin 1,25 mg/kg som en intravenös infusion under 30 minuter på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel följt av pembrolizumab 200 mg på dag 1 i en 21-dagarscykel ungefär 30 minuter efter enfortumab vedotin. Patienter i arm B fick gemcitabin 1000 mg/m² administrerat på dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel med cisplatin 70 mg/m² eller karboplatin (AUC = 4,5 eller 5 mg/ml/min enligt lokala riktlinjer) administrerat på dag 1 i en 21-dagarscykel. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller slutförande av det högsta

antalet behandlingscykler (6 cykler med kemoterapi, 35 cykler med pembrolizumab, ingen angiven gräns för enfortumab vedotin).

Patienter som randomiserades till armen som fick gemcitabin och platinabaserad kemoterapi tilläts få underhållsbehandling med immunterapiläkemedel (t.ex. avelumab). Randomiseringen stratifierades efter lämplighet för cisplatinbehandling (lämplig jämfört med olämplig), PD-L1-uttryck (CPS ≥ 10 jämfört med CPS < 10) och förekomst av levermetastaser (förekomst jämfört med frånvaro). PD-L1-uttrycket baserades på pharmDx-kitet PD-L1 IHC 22C3.

Patienter exkluderades från studien om de hade aktiva metastaser i CNS, pågående sensorisk eller motorisk neuropati grad ≥ 2 , okontrollerad diabetes vilken definierades som hemoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ eller HbA1c $\geq 7\%$ med relaterade diabetessymtom, autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression, pneumonit eller andra former av interstitiell lungsjukdom.

Medianåldern var 69 år (intervall: 22 till 91), 77 % var män och de flesta var vita (67 %) eller asiater (22 %). Patienterna hade performance status enligt ECOG på 0 (49 %), 1 (47 %) eller 2 (3 %) vid baseline. Fyrtiosju procent av patienterna hade dokumenterat HbA1c på $< 5,7\%$ vid baseline. Vid baseline hade 95 % av patienterna metastaserad urotelial cancer och 5 % av patienterna hade icke-resektabel urotelial cancer. Sjuttiofyra procent av patienterna hade visceral metastaser vid baseline, inklusive 22 % med levermetastaser. Åttiofem procent av patienterna hade histologi med urotelialt karcinom (UC), 6 % hade skivepitelsdifferentiering blandat med UC och 2 % hade andra histologiska varianter blandat med UC. Fyrtiosex procent av patienterna var olämpliga för cisplatinbehandling och 54 % var lämpliga för cisplatinbehandling vid tidpunkten för randomisering. Av de 877 testade patienterna som hade vävnad som kunde utvärderas för PD-L1-uttryck hade 58 % av patienterna tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS ≥ 10 och 42 % hade tumörer som uttryckte PD-L1 med CPS < 10 . Mediantiden för uppföljning var 17,3 månader (intervall: 0,3 till 37,2).

De primära utfallsmått för effekt var total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) som utvärderades med hjälp av BICR genom användning av RECIST v1.1. Sekundära utfallsmått för effekt omfattade objektiv responsfrekvens (ORR) som utvärderades med hjälp av BICR genom användning av RECIST v1.1.

Studien visade statistiskt signifikanta förbättringar av OS, PFS och ORR hos patienter som hade randomiserats till enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab jämfört med gemcitabin och platinabaserad kemoterapi.

I tabell 4 samt figur 1 och 2 sammanfattas effektresultaten för EV-302.

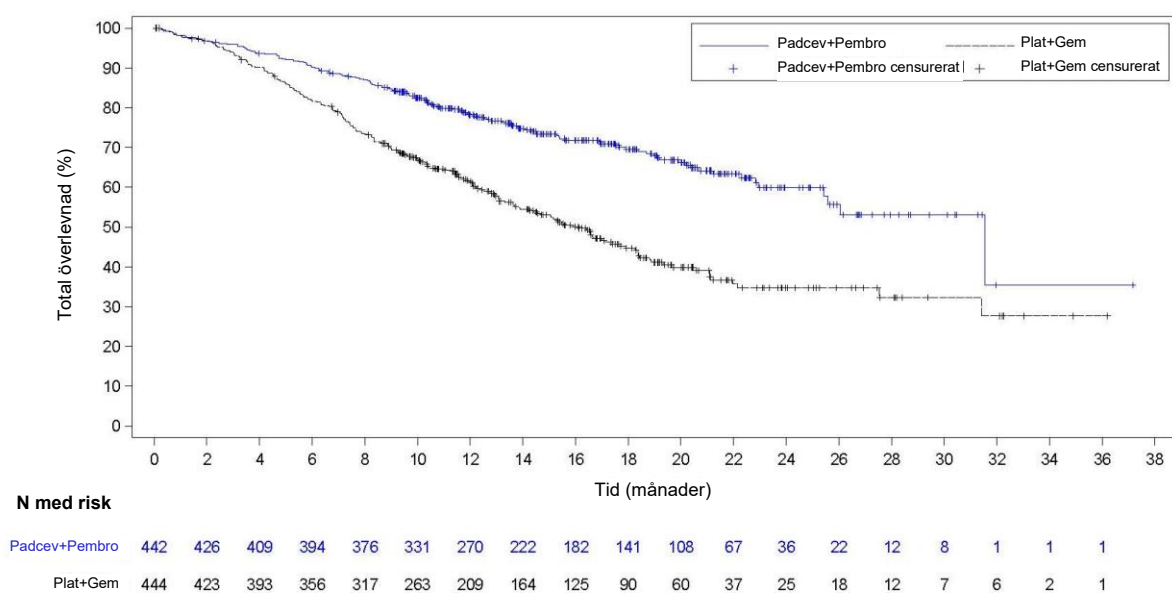
Tabell 4. Effektresultat från EV-302

Effektmått	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabin + platina n = 444
Total överlevnad		
Antal (%) patienter med händelser	133 (30,1)	226 (50,9)
Medianvärde i månader (95 % KI) ^a	31,5 (25,4, -)	16,1 (13,9, 18,3)
Riskkvot ^b (95 % KI)	0,468 (0,376, 0,582)	
Tvåsidigt p-värde ^c	< 0,00001	
Progressionsfri överlevnad ^d		
Antal (%) patienter med händelser	223 (50,5)	307 (69,1)
Medianvärde i månader (95 % KI) ^a	12,5 (10,4, 16,6)	6,3 (6,2, 6,5)
Riskkvot ^b (95 % KI)	0,450 (0,377, 0,538)	
Tvåsidigt p-värde ^c	< 0,00001	
Objektiv responsfrekvens (CR + PR) ^{d,f}		
Bekräftad ORR (%) (95 % KI) ^e	67,7 (63,1, 72,1)	44,4 (39,7, 49,2)
Tvåsidigt p-värde ^g	< 0,00001	
Varaktighet av respons ^{d,f}		
Medianvärde i månader (95 % KI) ^a	NR (20,2, -)	7,0 (6,2, 10,2)

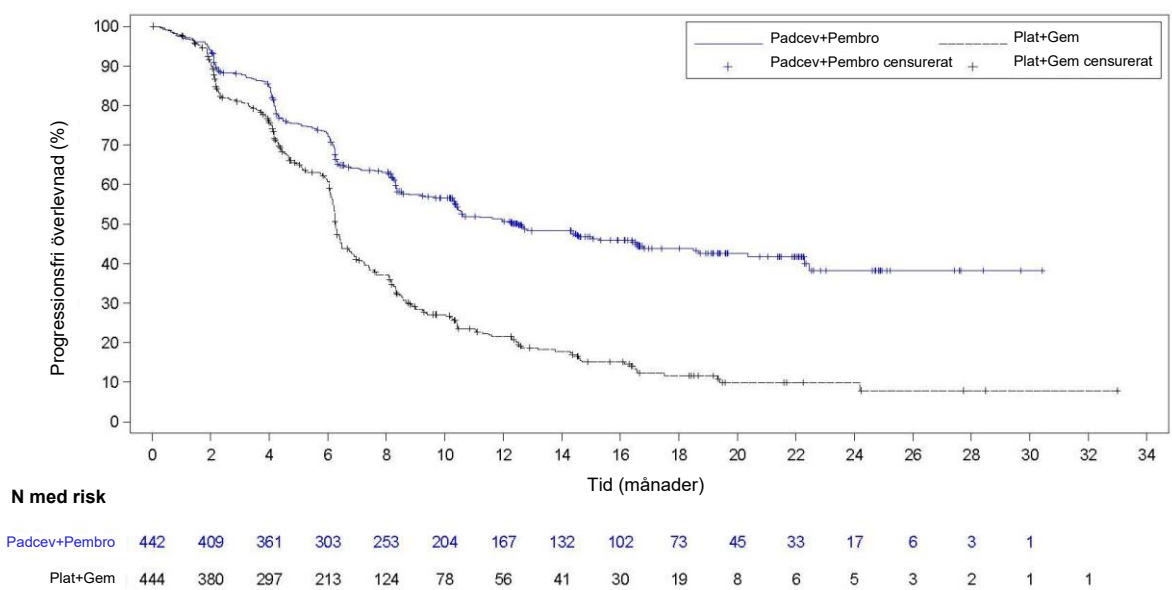
NR = ej uppnått.

- Baserat på metoden för komplementär log-log-transformation (Collett, 1994).
- Baserat på en stratifierad Cox proportional hazards-modell. En riskkvot på < 1 innebär fördel för armen med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab.
- Baserat på stratifierat log-rank-test.
- Utvärderat med hjälp av BICR genom användning av RECIST v1.1.
- Baserat på Clopper-Pearson-metoden (Clopper 1934).
- Inkluderar endast patienter med mätbar sjukdom vid baseline (n = 437 för enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, n = 441 för gemcitabin och platina). Varaktigheten av respons uppskattades för dem som svarade.
- Baserat på Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierats baserat på PD-L1-uttryck, lämplighet för cisplatinbehandling och levermetastaser.

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram av total överlevnad, EV-302



Figur 2. Kaplan-Meier-diagram av progressionsfri överlevnad, EV-302



Tidigare behandlad lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer

EV-301

Effekten av Padcev som monoterapi utvärderades i studien EV-301, en öppen, randomiserad, fas 3 multicenterstudie som inkluderade 608 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som fått tidigare platinainnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldöd-1 receptor (PD-1) eller ligand 1 för programmerad celldöd (PD-L1). Det primära effektmåttet i studien var total överlevnad (OS) och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (PFS) och objektiv responsfrekvens (ORR) [PFS och ORR utvärderades genom prövarbedömning med hjälp av RECIST v1.1]. Patienterna randomiserades 1:1 för att få antingen enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagarscykel, eller någon av följande kemoterapier utifrån prövarens val: docetaxel 75 mg/m² (38 %), paklitaxel 175 mg/m² (36 %) eller vinflunin 320 mg/m² (25 %) på dag 1 i en 21-dagarscykel.

Patienter exkluderades från studien om de hade aktiva metastaser i CNS, pågående sensorisk eller motorisk neuropati grad ≥ 2 , känd historik av infektion (hiv 1 eller 2) orsakad av humant immunbristvirus (hiv), aktiv hepatit B eller C, eller okontrollerad diabetes vilken definierades som HbA1c ≥ 8 % eller HbA1c ≥ 7 % med relaterade diabetessymtom.

Medianåldern var 68 år (intervall: 30 till 88 år), 77 % var män och de flesta patienterna var vita (52 %) eller asiater (33 %). Alla patienterna hade performance status enligt ECOG på 0 (40 %) eller 1 (60 %) vid baseline. Nittiofem procent (95 %) av patienterna hade metastaserad sjukdom och 5 % hade lokalt avancerad sjukdom. Åttio procent av patienterna hade visceral metastaser inklusive 31 % med levermetastaser. Sjuttiosex procent av patienterna hade en histologi med urotelialt karcinom/övergångsepitelkarcinom, 14 % hade övergångsepitelkarcinom i kombination med en annan cellhistologi och cirka 10 % hade andra histologiska varianter. Totalt 76 (13 %) patienter hade tidigare fått ≥ 3 linjer med systemisk behandling. Femtiotvå procent (314) av patienterna hade tidigare fått PD-1-hämmare, 47 % (284) hade tidigare fått PD-L1-hämmare och ytterligare 1 % (9) av patienterna hade fått både PD-1- och PD-L1-hämmare. Endast 18 % (111) av patienterna svarade på den tidigare behandlingen med en PD-1- eller PD-L1-hämmare. Sextiotre procent (383) av patienterna hade tidigare fått cisplatin-baserad behandling, 26 % (159) hade tidigare fått karboplatin-baserad behandling och ytterligare 11 % (65) hade fått behandling med både cisplatin och karboplatin.

I tabell 5 sammanfattas effektresultaten för studien EV-301 efter en medianuppföljningstid på 11,1 månader (95 % KI: 10,6 till 11,6).

Tabell 5. Effektresultat från EV-301

Effektmått	Padcev n = 301	Kemoterapi n = 307
Total överlevnad		
Antal (%) patienter med händelser	134 (44,5)	167 (54,4)
Medianvärde i månader (95 % KI)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Risikkvot (95 % KI)	0,702 (0,556, 0,886)	
Ensidigt p-värde	0,00142*	
Progressionsfri överlevnad [†]		
Antal (%) patienter med händelser	201 (66,8)	231 (75,2)
Medianvärde i månader (95 % KI)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Risikkvot (95 % KI)	0,615 (0,505, 0,748)	
Ensidigt p-värde	< 0,00001 [‡]	
Objektiv responsfrekvens (CR + PR) [†]		
ORR (%) (95 % KI)	40,6 (35,0, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
Ensidigt p-värde	< 0,001 [§]	
Total responsfrekvens (%)	4,9	2,7
Partiell responsfrekvens (%)	35,8	15,2
Varaktighet av respons för dem som svarat		
Medianvärde i månader (95 % KI)	7,4 (5,6, 9,5)	8,1 (5,7, 9,6)

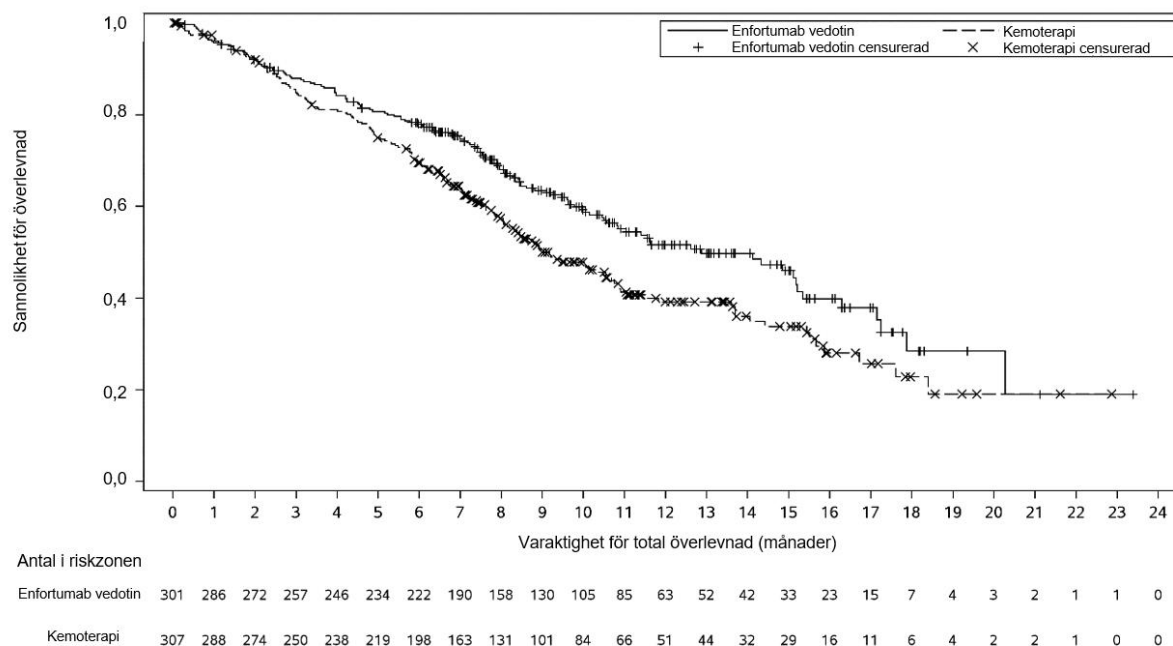
*förbestämd effektgräns = 0,00679, ensidig (justerat efter ett antal observerade dödsfall av 301)

[†]utvärderad genom bedömning av prövare med hjälp av RECIST v1.1

[‡]förbestämd effektgräns = 0,02189, ensidig (justerat efter antal observerade PFS1-händelser av 432)

[§]förbestämd effektgräns = 0,025, ensidig (justerad med 100 % informationsfraktion)

Figur 3. Kaplan-Meier-diagram av total överlevnad, EV-301



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för enfortumab vedotin för alla grupper av den pediatrika populationen för urotelial cancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Det beräknade medelvärdet för distributionsvolymen för antikropps-konjugatet vid steady-state var 12,8 liter efter 1,25 mg/kg enfortumab vedotin. *In vitro* varierade bindningen av okonjugerat MMAE till humana plasmaproteiner från 68 % till 82 %. Det är inte troligt att okonjugerat MMAE tränger undan eller trängs undan av starkt proteinbundna läkemedel. *In vitro*-studier indikerar att okonjugerat MMAE är ett substrat av P-glykoprotein.

Metabolism

En liten fraktion av det okonjugerade MMAE som frisätts från enfortumab vedotin metaboliseras. *In vitro*-data indikerar att metabolismen av okonjugerat MMAE främst sker via oxidering av CYP3A4.

Eliminering

Medelvärdet för clearance av antikropps-konjugatet och okonjugerat MMAE hos patienter var 0,11 liter/timme respektive 2,11 liter/timme. Elimineringen av antikropps-konjugatet uppvisade en multiexponentiell minskning med en halveringstid på 3,6 dagar. Elimineringen av okonjugerat MMAE verkade begränsas av takten med vilken det frisattes från enfortumab vedotin. Elimineringen av okonjugerat MMAE uppvisade en multiexponentiell minskning med en halveringstid på 2,6 dagar.

Utsöndring

Utsöndringen av okonjugerat MMAE sker främst via feces och en mindre andel via urin. Efter en enstaka dos av ett annat antikropps-konjugat som innehöll okonjugerat MMAE återfanns cirka 24 % av

det okonjugerade MMAE som totalt administrerats i feces och urin som oförändrat okonjugerat MMAE under en period på 1 vecka. Den största delen återfunnet okonjugerat MMAE utsöndrades i feces (72 %). En liknande utsöndringsprofil förväntas för okonjugerat MMAE efter administrering av enfortumab vedotin.

Särskilda populationer

Äldre

Analys av farmakokinetik utifrån population indikerar att ålder [intervall: 24 till 90 år; 60 % (450/748) > 65 år, 19 % (143/748) > 75 år] inte har en kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för enfortumab vedotin.

Etnicitet och kön

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys har etnicitet [69 % (519/748) vita, 21 % (158/748) asiater, 1 % (10/748) svarta och 8 % (61/748) övriga eller okänt] och kön [73 % (544/748) män] inte någon kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetiken för enfortumab vedotin.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för antikroppskonjugat och okonjugerat MMAE utvärderades efter administrering av 1,25 mg/kg enfortumab vedotin till patienter med lindrigt (CrCL > 60–90 ml/min), måttligt (CrCL 30–60 ml/min) och svårt (CrCL 15–<30 ml/min) nedsatt njurfunktion. Inga signifikanta skillnader i AUC-exponering för antikroppskonjugatet eller okonjugerat MMAE observerades hos patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Enfortumab vedotin har inte utvärderats hos patienter med terminal njursjukdom (CrCL < 15 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys med data från kliniska studier på patienter med metastaserad urotelial cancer var det inga signifikanta skillnader i antikroppskonjugatexponering, och en ökning av genomsnittliga koncentrationer på 37 % respektive 16 % för okonjugerat MMAE hos patienter med tidigare behandlad och tidigare obehandlad lokalt avancerad metastaserad urotelial cancer, med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin på 1 till $1,5 \times$ ULN och vilket ASAT-värde som helst, eller totalt bilirubin $\leq$ ULN och ASAT > ULN) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Enfortumab vedotin har endast studerats hos ett begränsat antal patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (n = 5) eller svårt nedsatt leverfunktion (n = 1). Effekten av måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > $1,5 \times$ ULN och vilket ASAT-värde som helst) eller levertransplantation på farmakokinetiken för antikroppskonjugatet eller okonjugerat MMAE är inte känd.

Förutsägelser utifrån fysiologiskt baserad farmakokinetisk modellering

Samtidig användning av enfortumab vedotin och ketokonazol (en kombinerad P-gp- och stark CYP3A-hämmare) förutsägs öka $C_{\max}$ för okonjugerat MMAE och AUC exponering i mindre utsträckning, utan någon förändring i exponeringen för antikroppskonjugatet.

Samtidig användning av enfortumab vedotin och rifampin (en kombinerad P-gp- och stark CYP3A-inducerare) förutsägs minska $C_{\max}$ för okonjugerat MMAE och AUC exponering med måttlig effekt, utan någon förändring i exponeringen för antikroppskonjugatet. Den fulla effekten av rifampin på $C_{\max}$ för okonjugerat MMAE kan vara underskattad i PBPK-modellen.

Samtidig användning av enfortumab vedotin förutsägs inte påverka exponeringen för midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat). *In vitro*-studier med humana levermikrosomer indikerar att okonjugerat

MMAE hämmar CYP3A4/5 men inte andra CYP450-isoformer. Okonjugerat MMAE inducerade inte påtagliga CYP450-enzym i humana hepatocyter.

In vitro-studier

In vitro-studier indikerar att okonjugerat MMAE är ett substrat och inte en hämmare av effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). *In vitro*-studier visade att okonjugerat MMAE inte är ett substrat till bröstcancerresistensprotein (BCRP), multiresistensassocierat protein 2 (MRP2), organisk anjontransportpolypeptid 1B1 eller 1B3 (OATP1B1 eller OATP1B3), organisk katjontransportör 2 (OCT2) eller organisk katjontransportör 1 eller 3 (OAT1 eller OAT3). Okonjugerat MMAE var inte en hämmare av gallsalt-exportpumpen (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 eller OATP1B3 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitetsstudier visade att MMAE inte har någon märkbar genotoxisk effekt vid ett omvänt mutationstest med bakterier (Ames test) eller i en mutationsanalys med L5178Y TK+/- muslymfom. MMAE inducerade kromosomala avvikelser i mikronukleustestet på råttor vilket överensstämmer med den farmakologiska effekten av mikrotubuli-störande läkemedel.

Hudlesioner observerades i studier med upprepade doser på råttor (4 och 13 veckor) och på apor (4 veckor). Hudförändringarna var helt återställda i slutet av en återhämtningsperiod på 6 veckor.

Hyperglykemi som rapporterats i de kliniska studierna förekom inte i toxicitetsstudierna med vare sig råttor eller apor, och det fanns inga histopatologiska fynd i pankreas hos någon av arterna.

Fostertoxicitet (mindre kullar eller fullständig förlust av kullen) observerades och minskningen i kullens storlek motsvarades av en ökning av tidiga resorptioner. Medelvikten för överlevande foster vid en dos på 2 mg/kg var lägre jämfört med kontrollgruppen.

Skelettavvikelser hos foster på grund av enfortumab vedotin bedömdes som utvecklingsförseningar. En dos på 2 mg/kg (ungefär liknande som exponeringen vid den rekommenderade dosen för människor) resulterade i maternell toxicitet, embryonal-fetal dödlighet och strukturella deformiteter som inkluderade gastroschisis, felroterat bakben, avsaknad av framtass, felplacerade inre organ och fusion av halskotbåge. Dessutom observerades skelettanomalier (asymmetriska, sammanväxta, ofullständigt ossifierade och missbildade sternbrae, missbildad halskotbåge samt ensidig ossifikation av centrum i bröstkota) och minskad fostervikt.

Testikulär toxicitet som observerades, endast hos råttor, var delvis reversibel i slutet av en återhämtningsperiod på 24 veckor.

Inga särskilda prekliniska säkerhetsstudier har utförts med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosdihydrat
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år.

Beredd lösning i injektionsflaskan

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen från injektionsflaskan/-flaskorna, efter beredning, tillsättas omedelbart till infusionspåsen. Användaren ansvarar för förvaringstider och -förhållanden före användning av beredda injektionsflaskor som inte används omedelbart och normalt ska de inte förvaras i mer än 24 timmar i kylskåp vid 2 °C – 8 °C. Får ej frysas.

Utspädd läkemedelsvätska i infusionspåsen

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda lösningen i påsen, efter spädning i infusionspåsen, omedelbart administreras till patienten. Användaren ansvarar för förvaringstider och -förhållanden före användning av utspädd läkemedelsvätska som inte används omedelbart och normalt ska vätskan inte förvaras i mer än 16 timmar i kylskåp vid 2 °C – 8 °C, inklusive infusionstiden. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska med Padcev 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av typ I-glas med grå propp av bromobutylgummi, 20 mm aluminiumförsegling med en grön ring och ett grönt lock. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Injektionsflaska med Padcev 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska av typ I-glas med grå propp av bromobutylgummi, 20 mm aluminiumförsegling med en silverfärgad ring och ett gult lock. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för beredning och administrering

Beredning i injektionsflaska, singeldos

1. Följ rutiner för korrekt hantering och kassering av cancerläkemedel.
2. Använd lämplig aseptisk teknik för beredning och förberedelser av läkemedelsvätskor.
3. Beräkna rekommenderad dos utifrån patientens vikt för att fastställa hur många injektionsflaskor och vilken styrka av injektionsflaskorna (20 mg eller 30 mg) som behövs.
4. Bered varje injektionsflaska på följande sätt och rikta, om det är möjligt, flödet av sterilt vatten för injektion längs injektionsflaskans insida och inte direkt mot det frystorkade pulvret:
 - a. Injektionsflaska, 20 mg: Tillsätt 2,3 ml sterilt vatten för injektion, vilket ger 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. Injektionsflaska, 30 mg: Tillsätt 3,3 ml sterilt vatten för injektion, vilket ger 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Snurra injektionsflaskan långsamt tills innehållet har lösts upp helt. Låt den eller de beredda injektionsflaskorna stå i minst 1 minut tills bubblorna har försvunnit. Skaka inte injektionsflaskan. Utsätt inte för direkt solljus.
6. Inspektera lösningen visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till ljusgul och fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskor med synliga partiklar eller missfärgning.

Spädning i infusionspåse

7. Dra upp den beräknade mängden av den beredda lösningen från injektionsflaskan/-flaskorna och överför den till en infusionspåse.
8. Späd enfortumab vedotin med antingen glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktat injektionsvätska, lösning. Infusionspåsen ska rymma tillräckligt med vätska för att uppnå en slutlig koncentration på 0,3 mg/ml till 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Utspädd läkemedelsvätska av enfortumab vedotin kan användas med påsar för intravenös infusion gjorda av polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat, polyolefin som polypropen (PP), eller flaskor för intravenös vätska gjorda av polyeten (PE), glykolmodifierad polyetentereftalat och infusionsset gjorda av PVC med antingen mjukgörare (bis-(2etylhexyl)-ftalat (DEHP) eller tris-(2etylhexyl)-trimellitat (TOTM)), PE och med filtermembran (porstorlek 0,2–1,2 µm) gjorda av polyetersulfon, polyvinyliden difluorid eller blandade cellulosaestrar.

9. Blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt. Skaka inte påsen. Utsätt inte för direkt solljus.
10. Inspektera visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning i infusionspåsen innan den används. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till ljusgul och fri från synliga partiklar. Använd inte infusionspåsen om det förekommer partiklar eller missfärgningar.
11. Kassera oanvänt läkemedel som är kvar i singeldos-injektionsflaskorna.

Administrering

12. Administrera infusionen under 30 minuter genom ett infusionsaggregat. Får inte administreras som en intravenös push- eller bolusdos.

Inga inkompatibiliteter har observerats med överföringsanordningar med slutet system gjorda av akrylnitril-butadien-styren (ABS), akryl, aktivt kol, etenpropendienmonomer, metakrylat ABS, polykarbonat, polyisopren, polyoximetylen, PP, silikon, rostfritt stål, termoplastisk elastomer för beredd lösning.

13. Får inte administreras samtidigt med andra läkemedel genom samma infusionsaggregat.
14. Det rekommenderas att använda in-line-filter eller sprutfilter (porstorlek 0,2–1,2 µm, rekommenderat material: polyetersulfon, polyvinyliden difluorid, blandade cellulosaestrar) under administreringen.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings-satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

– **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET

– **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

– **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före användning av Padcev i respektive medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet av utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och andra eventuella aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i alla medlemsländer där Padcev marknadsförs säkerställa att sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Padcev förses med följande material:

Informationspaketet till patienten:

- Bipacksedel
- Patientkort
 - Patientkort:
 - Information till patienten om att behandling med Padcev kan orsaka hudreaktioner inklusive svåra hudreaktioner såsom SJS, TEN eller andra svåra utslag.
 - Beskrivning av symtomen på hudreaktioner och att omedelbart uppsöka läkare eftersom dessa kan vara tecken på en svår hudreaktion.
 - Ett varningsmeddelande för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten vid någon tidpunkt, inklusive vid akuta tillstånd, att patienten använder Padcev.
 - Kontaktinformation till behandlande läkare som har förskrivit Padcev.
 - Måste alltid bäras med och visas upp för all hälso- och sjukvårdspersonal.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också tillhandahålla ett patientkort i varje förpackning av läkemedlet, vilket ska inkludera texten som finns i Bilaga III.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

PADCEV 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
enfortumab vedotin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg enfortumab vedotin.
Efter beredning innehåller varje ml 10 mg enfortumab vedotin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat och polysorbat 20

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter beredning och spädning.
Skaka inte.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/21/1615/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

PADCEV 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
enfortumab vedotin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För i.v. användning efter beredning och spädning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

10 mg/ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PADCEV 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
enfortumab vedotin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 30 mg enfortumab vedotin.
Efter beredning innehåller varje ml 10 mg enfortumab vedotin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat och polysorbat 20

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter beredning och spädning.
Skaka inte.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1615/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

PADCEV 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
enfortumab vedotin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För i.v. användning efter beredning och spädning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

10 mg/ml

6. ÖVRIGT

PATIENTKORTETS INNEHÅLL

PATIENTKORT

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Bär **alltid** med dig detta kort, särskilt när du reser eller besöker andra läkare.
- Se till att visa detta kort för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vid samtliga medicinska behandlingar eller vid samtliga besök på sjukhus eller sjukvårdsmottagning.
- Kontakta **omedelbart** din läkare om du får biverkningar, särskilt dem som anges i detta patientkort.

VIKTIG SÄKERHETSINFORMATION FÖR PATIENTER

Padcev kan orsaka allvarliga biverkningar inklusive allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och andra svåra utslag såsom symmetriskt läkemedelsutlöst eksem där hud möter hud (intertriginöst eksem) och böjveckseksem).

Tala **omedelbart** med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av följande symtom:

- hudutslag eller klåda som fortsätter att förvärras eller kommer tillbaka efter behandlingen,
- blåsor eller fjällande hud,
- smärtsamma sår i munnen eller näsan, i halsen eller kring könsorganen,
- feber eller influensaliknande symtom,
- eller svullna lymfkörtlar.

Dessa kan vara tecken på en allvarlig hudreaktion som kan inträffa medan du använder detta läkemedel, särskilt under de första veckorna av behandlingen. Om det inträffar kommer din läkare att övervaka dig och kommer eventuellt att ge dig läkemedel för att behandla hudåkomman. Hon eller han kan göra uppehåll eller avbryta behandlingen om dina hudreaktioner förvärras. Om du har ytterligare frågor om din behandling, kontakta din läkare.

VIKTIG INFORMATION TILL HÄLSO- OCH SJUKVÅRDPERSONAL

- Den här patienten behandlas med Padcev (enfortumab vedotin) som kan orsaka svåra hudreaktioner inklusive SJS och TEN, framförallt under den första cykeln av behandlingen.
- Symtomen inkluderar hudutslag eller klåda som fortsätter att förvärras eller kommer tillbaka efter behandlingen, blåsor eller fjällande hud, smärtsamma sår i munnen eller näsan, i halsen eller kring könsorganen, feber eller influensaliknande symtom eller svullna lymfkörtlar.
- Feber eller influensaliknande symtom kan vara det första tecknet på en hudreaktion. Patienterna ska övervakas avseende hudreaktioner, med start under den första cykeln och genom hela behandlingen. Topikala kortikosteroider/antihistaminer kan övervägas för milda till måttliga hudreaktioner.
- Om SJS eller TEN misstänks eller om bullösa lesioner inträffar, gör **omedelbart** uppehåll i behandlingen och remittera till specialist. Histologisk bekräftelse är kritisk för tidig identifiering eftersom diagnos och intervention kan förbättra prognosen.
- Om SJS eller TEN eller hudreaktioner av grad 4 eller återkommande grad 3 inträffar, sätt ut behandlingen permanent.
- Gör uppehåll i behandlingen vid hudreaktioner av grad 2 med feber, förvärrad grad 2 eller grad 3, fram till grad ≤ 1 , och återuppta med samma dosnivå eller överväg dosminskning med en dosnivå. Överväg remiss till specialist.

Kontakta patientens hematolog/onkolog för mer information och läs produktresumén för enfortumab vedotin som finns på <https://www.ema.europa.eu/>.

Mitt namn: _____
Mitt telefonnummer: _____
Kontaktperson vid nödsituation: _____
Telefonnummer till kontaktperson vid nödsituation: _____
Namn på hematolog/onkolog/onkologisjuksköterska: _____
Telefonnummer till kontaktperson: _____
Telefonnummer till kontaktperson efter kontorstid: _____
Namn på mitt sjukhus: _____
Telefonnummer till mitt sjukhus: _____
PADCEV startdatum: _____

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Padcev 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Padcev 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
enfortumab vedotin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan detta läkemedel ges till dig. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Padcev är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Padcev ges till dig
3. Hur du använder Padcev
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Padcev ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Padcev är och vad det används för

Padcev innehåller den aktiva substansen enfortumab vedotin som består av en monoklonal antikropp som är länkad till ett ämne som är avsett att döda cancerceller. Den monoklonala antikroppen känner igen vissa cancerceller och levererar ämnet till cancercellerna.

Detta läkemedel används enskilt eller tillsammans med pembrolizumab för att behandla vuxna med en typ av cancer som kallas urinblåsecancer (urotelialt karcinom). Personer behandlas med Padcev när deras cancer har spridit sig eller inte kan opereras.

Padcev som används enskilt ges till personer som har fått ett immunterapiläkemedel och även fått ett kemoterapiläkemedel som innehåller platina.

Detta läkemedel kan ges i kombination med pembrolizumab. Det är viktigt att du även läser bipacksedeln till det andra läkemedlet. Om du har frågor vänd dig till läkare.

2. Vad du behöver veta innan Padcev ges till dig

Padcev får inte ges till dig

- om du är allergisk mot enfortumab vedotin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare omedelbart om du:

- upplever något av följande symtom på hudreaktioner:
 - utslag eller klåda som fortsätter att förvärras eller som återkommer efter behandlingen
 - blåsor eller flagnande hud
 - smärtsamma sår i munnen eller näsan, i halsen eller kring könsorganen
 - feber eller influensaliknande symtom
 - eller svullna lymfknutor.
- detta kan vara tecken på en allvarlig hudreaktion som kan förekomma vid behandling med detta läkemedel, särskilt under de första veckorna av behandlingen. Hudreaktioner kan uppstå hos fler patienter när detta läkemedel ges tillsammans med pembrolizumab. Om detta sker kommer din läkare att hålla uppsikt över detta och kan ge dig läkemedel mot hudåkomman. Läkaren kan göra uppehåll i behandlingen tills symtomen minskar. Om hudreaktionen förvärras kan läkaren avbryta behandlingen. Du hittar även denna information i patientkortet som finns i förpackningen. Det är viktigt att du bär med dig detta patientkort och visar upp det för samtlig hälso- och sjukvårdspersonal som du besöker.
- har några symtom på högt blodsocker, inklusive behov av att kissa ofta, ökad törst, dimsyn, förvirring, dåsighet, minskad aptit, andedräkt som luktar frukt, illamående, kräkningar eller magsmärtor. Du kan få högt blodsocker under behandlingen.
- har lungproblem (pneumonit/interstitiell lungsjukdom) eller om du får nya eller förvärrade symtom, inklusive andningsbesvär, andfäddhet eller hosta. Dessa lungproblem kan uppstå oftare när detta läkemedel ges tillsammans med pembrolizumab. Om detta förekommer kan din läkare göra uppehåll i behandlingen tills symtomen förbättras, eller minska dosen. Om symtomen förvärras kan läkaren avbryta behandlingen.
- har, eller tror att du har, en infektion. Vissa infektioner kan vara allvarliga och livshotande.
- har symtom på nervproblem (neuropati), till exempel nedsatt känsel, stickningar eller en pirrande känsla i händer eller fötter eller muskelsvaghet. Om detta förekommer kan din läkare göra uppehåll i behandlingen tills symtomen förbättras, eller minska dosen. Om symtomen förvärras kan läkaren avbryta behandlingen.
- får problem med ögonen, till exempel torra ögon, under behandlingen. Du kan få problem med torra ögon när du behandlas med Padcev.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Padcev

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare om du tar läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. ketokonazol) eftersom de kan öka mängden Padcev i blodet. Om du vanligtvis tar något av dessa läkemedel kan det hända att läkaren förskriver ett annat läkemedel till dig under behandlingen.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du börjar behandlas med detta läkemedel.

Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid. Padcev kan skada det ofödda barnet.

Om du är kvinna och kan bli gravid och ska börja behandlas med detta läkemedel ska du använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter att behandlingen med Padcev avslutats.

Det är inte känt om detta läkemedel överförs till bröstmjolk och kan skada ditt barn. Amma inte under behandlingen och i minst 6 månader efter att behandlingen med Padcev har avslutats.

Män som behandlas med detta läkemedel rekommenderas att frysa in spermaprover för förvaring före behandlingen. Män som behandlas med detta läkemedel rekommenderas att inte skaffa barn under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte maskiner om du mår dåligt under behandlingen.

3. Hur du använder Padcev

Du kommer att få Padcev på ett sjukhus eller en klinik under övervakning av en läkare som har erfarenhet av den här typen av behandling.

Hur mycket Padcev du kommer att få

Den rekommenderade dosen när detta läkemedel används enskilt är 1,25 mg/kg på dag 1, 8 och 15 under behandlingsperioder på 28 dagar. När läkemedlet används tillsammans med pembrolizumab är den rekommenderade dosen 1,25 mg/kg på dag 1 och 8 under behandlingsperioder på 21 dagar. Din läkare fastställer hur många behandlingar du behöver.

Hur du kommer att få Padcev

Du kommer att få Padcev som en intravenös infusion i ett blodkärl under 30 minuter. Padcev kommer att tillsättas i en infusionspåse som innehåller antingen glukoslösning, natriumkloridlösning eller Ringer-laktat före användning.

Om du missar en dos av Padcev

Det är mycket viktigt att du kommer på alla avtalade tider för att få Padcev. Om du missar en avtalad tid ska du fråga läkaren när du ska få din nästa dos.

Om du slutar att få Padcev

Avsluta **inte** behandlingen med Padcev om du inte har diskuterat det med din läkare. Behandlingsstopp kan innebära att läkemedlets verkan upphör.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa möjliga biverkningar kan vara allvarliga:

- **Hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och andra allvarliga utslag såsom symmetriskt läkemedelsutlöst eksem där hud möter hud (intertriginöst eksem) och böjveckseksem).** Tala genast om för läkare om du har något av dessa tecken på en allvarlig hudreaktion: utslag eller klåda som förvärras eller återkommer efter behandling, blåsor eller flagnande hud, smärtsamma sår i munnen eller näsan, i halsen eller runt könsorganen, feber eller influensaliknande symtom eller svullna lymfkörtlar (förekommer hos ett okänt antal användare).
- **Högt blodsocker (hyperglykemi).** Tala genast om för läkare om du har något av dessa symtom på högt blodsocker, inklusive: behov av att kissa ofta, ökad törst, dimsyn, förvirring, dåsighet, minskad aptit, andedräkt som luktar frukt, illamående, kräkningar eller magsmärtor (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
- **En allvarlig komplikation till diabetes med höga nivåer av ketoner i blodet som gör att blodet blir mer surt (diabetesketoacidosis)** (förekommer hos ett okänt antal användare).
- **Lungproblem (pneumonit/interstitiell lungsjukdom).** Tala genast om för läkare om du får nya eller förvärrade symtom, inklusive andningsbesvär, andfåddhet eller hosta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- **Nervproblem (perifer neuropati såsom motorisk neuropati, sensomotorisk neuropati, parestesi, hypestesi och muskelsvaghet).** Tala genast om för läkare om du får nedsatt känsel, stickningar eller en pirrande känsla i händer eller fötter eller muskelsvaghet (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
- **Läckage av Padcev från blodkärlet till vävnaden runt infusionsstället (extravasering).** Tala genast om för läkare eller vårdpersonal om du upplever rodnad, svullnad, klåda eller obehag vid infusionsstället. Om Padcev läcker från infusionsstället eller blodkärlet till huden och vävnaden runtomkring kan det skapa en reaktion på infusionsstället. Dessa reaktioner kan uppstå direkt efter att du har fått en infusion, men ibland kan de uppstå flera dagar efter infusionen (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- **Allvarlig infektion (sepsis) som uppstår när bakterier och deras gifter cirkulerar i blodet vilket leder till organskada** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- **Lunginflammation (pneumoni)** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- **Infusionsrelaterade reaktioner**
Denna typ av läkemedel (monoklonala antikroppar) kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner såsom:
 - lågt blodtryck
 - svullnad av tungan
 - andningssvårighet (dyspné)
 - feber
 - frossa
 - hudrodnad
 - klåda
 - utslag
 - kräkningar
 - generell sjukdomskänsla
- Generellt uppkommer dessa typer av reaktioner inom några minuter upp till flera timmar efter avslutad infusion. De kan dock uppstå mer än flera timmar efter avslutad infusion, men detta är ovanligt. Infusionsrelaterade reaktioner kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.

Andra eventuella biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats när Padcev används enskilt:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- illamående, diarré och kräkningar
- trötthet
- minskad aptit
- förändrat smaksinne
- torra ögon
- håravfall
- viktnedgång
- torr eller kliande hud
- utslag
- platta eller röda upphöjda knölar på huden
- förhöjda leverenzym (aspartataminotransferas [ASAT] eller alaninaminotransferas [ALAT])

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- avvikande gång (gångstörningar)
- röda ögon
- nässelutslag på huden
- rodnad i huden
- inflammerade, kliande, spruckna och ojämna fläckar på huden
- rodnad och stickande känsla i handflator eller fotsulor
- flagnande hud
- munsår
- utslag med åtföljande symtom: klåda, rodnad, röda knölar eller röda fläckar på huden, vätskefyllda blåsor, stora blåsor, hudskador
- låga nivåer av blodplättar, vilket kan leda till blödningar och blåmärken (trombocytopeni)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- hudirritation
- brännande känsla i huden
- problem som påverkar nervfunktionen vilket orsakar konstiga förmimmelser eller problem med rörelse
- muskler minskar i storlek
- blodblåsor
- allergisk reaktion i huden
- utslag med åtföljande symtom: fläckar som liknar måltavlor, flagnande hud, platta vätskefyllda blåsor
- flagnande hud över hela kroppen
- inflammation i hudveck, inklusive ljumskarna
- blåsor eller blåsliknande sår på huden
- inflammation och klåda som endast uppträder på benen och fötterna

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber
- missfärgning eller onormal mörk missfärgning av huden (hyperpigmentering av huden, missfärgning av huden, pigmenteringsstörningar).

Följande biverkningar har rapporterats med Padcev i kombination med pembrolizumab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- illamående, diarré och kräkningar
- trötthet
- minskad aptit
- förändrat smaksinne
- torra ögon
- håravfall
- viktnedgång
- torr eller kliande hud
- platta eller röda upphöjda knölar på huden
- förhöjda leverenzym (aspartataminotransferas [ASAT] eller alaninaminotransferas [ALT])
- minskad sköldkörtelaktivitet (hypotyreos)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- avvikande gång (gångstörningar)
- röda ögon
- nässelutslag på huden
- rodnad i huden
- utslag
- inflammerade, kliande, spruckna och ojämna fläckar på huden
- rodnad och stickande känsla i handflator eller fotsulor
- flagnande hud
- munsår
- utslag med åtföljande symtom: fläckar som liknar måltavlor, klåda, rodnad, röda knölar eller röda fläckar på huden, vätskefyllda blåsor, stora blåsor, hudskador
- förhöjt lipas (ett blodprov tas för att kontrollera din bukspottkörtel)
- inflammation i musklerna (myosit)
- låga nivåer av blodplättar, vilket kan leda till blödningar och blåmärken (trombocytopeni)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- hudirritation
- brännande känsla i huden
- problem som påverkar nervfunktionen och orsakar konstiga förnimmelser eller problem med rörelse
- allergisk reaktion i huden
- utslag med åtföljande symtom: flagnande hud, platta vätskefyllda blåsor
- flagnande hud över hela kroppen
- inflammation i hudveck, inklusive ljumskarna
- blåsor eller blåslänkande sår på huden
- inflammation och klåda som endast uppträder på benen och fötterna

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber
- missfärgning eller onormal mörk missfärgning av huden (hyperpigmentering av huden, missfärgning av huden, pigmenteringsstörningar).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Padcev ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Spara inte oanvänd infusionslösning för senare bruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enfortumab vedotin
- En injektionsflaska med 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg enfortumab vedotin
- En injektionsflaska med 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg enfortumab vedotin
- Efter beredning innehåller varje ml lösning 10 mg enfortumab vedotin

Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat och polysorbat 20.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Padcev pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är ett vitt till gulvitt frystorkat pulver. Padcev tillhandahålls i en kartong som innehåller 1 injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Anvisningar för beredning och administrering

Beredning i injektionsflaska, singeldos

1. Följ rutiner för korrekt hantering och kassering av cancerläkemedel.
2. Använd lämplig aseptisk teknik för beredning och förberedelser av läkemedelsvätskor.
3. Beräkna rekommenderad dos utifrån patientens vikt för att fastställa hur många injektionsflaskor och vilken styrka av injektionsflaskorna (20 mg eller 30 mg) som behövs.
4. Bered varje injektionsflaska på följande sätt och rikta, om det är möjligt, flödet av sterilt vatten för injektion längs injektionsflaskans insida och inte direkt mot det frystorkade pulvret:
 - a. Injektionsflaska, 20 mg: Tillsätt 2,3 ml sterilt vatten för injektion, vilket ger 10 mg/ml enfortumab vedotin.
 - b. Injektionsflaska, 30 mg: Tillsätt 3,3 ml sterilt vatten för injektion, vilket ger 10 mg/ml enfortumab vedotin.
5. Snurra injektionsflaskan långsamt tills innehållet har lösts upp helt. Låt den eller de beredda injektionsflaskorna stå i minst 1 minut tills bubblorna har försvunnit. Skaka inte injektionsflaskan. Utsätt inte för direkt solljus.
6. Inspektera lösningen visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till ljusgul och fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskor med synliga partiklar eller missfärgning.

Spädning i infusionspåse

7. Dra upp den beräknade mängden av den beredda lösningen från injektionsflaskan/-flaskorna och överför den till en infusionspåse.
8. Späd enfortumab vedotin med antingen glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktat injektionsvätska, lösning. Infusionspåsen ska rymma tillräckligt med vätska för att uppnå en slutlig koncentration på 0,3 mg/ml till 4 mg/ml enfortumab vedotin.

Utspädd läkemedelsvätska av enfortumab vedotin kan användas med påsar för intravenös infusion gjorda av polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat, polyolefin som polypropen (PP), eller flaskor för intravenös vätska gjorda av polyeten (PE), glykolmodifierad polyetentereftalat och infusionsset gjorda av PVC med antingen mjukgörare (bis-(2etylhexyl)-ftalat (DEHP) eller tris-(2etylhexyl)-trimellitat (TOTM)), PE och med filtermembran (porstorlek 0,2–1,2 µm) gjorda av polyetersulfon, polyvinyliden difluorid eller blandade cellulosaestrar.

9. Blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt. Skaka inte påsen. Utsätt inte för direkt solljus.
10. Inspektera visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning i infusionspåsen innan den används. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till ljusgul och fri från synliga partiklar. Använd inte infusionspåsen om det förekommer partiklar eller missfärgningar.
11. Kassera oanvänt läkemedel som är kvar i singeldos-injektionsflaskorna.

Administrering

12. Administrera infusionen under 30 minuter genom ett infusionsaggregat. Får inte administreras som en intravenös push- eller bolusdos.

Inga inkompatibiliteter har observerats med överföringsanordningar med slutet system gjorda av akrylnitril-butadien-styren (ABS), akryl, aktivt kol, etenpropendienmonomer, metakrylat ABS, polykarbonat, polyisopren, polyoximetylen, PP, silikon, rostfritt stål, termoplastisk elastomer för beredd lösning.

13. Får inte administreras samtidigt med andra läkemedel genom samma infusionsaggregat.
14. Det rekommenderas att använda in-line-filter eller sprutfilter (porstorlek 0,2–1,2 µm, rekommenderat material: polyetersulfon, polyvinyliden difluorid, blandade cellulosaestrar) under administreringen.

Kassering

Padcev är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för enfortumab vedotin är PRAC:s slutsatser följande:

Med beaktande av tillgängliga data om pneumoni från kliniska prövningar och från spontanrapporteringar, inklusive i vissa fall ett nära tidssamband och en positiv dechallenge, anser PRAC att ett orsakssamband mellan enfortumab vedotin och pneumoni är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC bedömde i sin slutsats att produktinformationen för läkemedel som innehåller enfortumab vedotin bör uppdateras i enlighet med detta.

Med beaktande av tillgängliga data om trombocytpeni från kliniska prövningar och från spontanrapporteringar, inklusive i vissa fall ett nära tidssamband och en positiv dechallenge, anser PRAC att ett orsakssamband mellan enfortumab vedotin och trombocytpeni är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC bedömde i sin slutsats att produktinformationen för läkemedel som innehåller enfortumab vedotin bör uppdateras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för enfortumab vedotin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller enfortumab vedotin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.