

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Padcev 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Padcev 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Anbefalt dose av enfortumabvedotin er 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter \geq 100 kg) administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 av en 28-dagers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tabell 1. Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger

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

Doseendringer

Tabell 2. Doseavbrudd, dosereduksjon og seponering hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Doseendring*
Hudreaksjoner	Mistenkt Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller bulløse lesjoner	Avbryt umiddelbart og henvis til spesialist.
	Bekreftet SJS eller TEN; grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer permanent
	Forverring av grad 2 Grad 2 med feber Grad 3	<ul style="list-style-type: none">• Hold tilbake inntil grad ≤ 1• Henvisning til spesialist bør vurderes• Gjenoppta ved samme dosenivå eller vurder dosereduksjon med ett dosenivå (se tabell 1)
Hyperglykemi	Blodglukose $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none">• Hold tilbake til forhøyet blodglukose er forbedret til $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl)• Gjenoppta behandlingen ved samme dosenivå
Pneumonitt / interstitiell lungesykdom (ILD)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none">• Hold tilbake inntil grad ≤ 1, gjenoppta deretter ved samme dose eller vurder dosereduksjon med ett dosenivå (se tabell 1)
	Grad ≥ 3	Seponer permanent
Perifer nevropati	Grad 2	<ul style="list-style-type: none">• Hold tilbake inntil grad ≤ 1• Ved første forekomst gjenopptas behandlingen ved samme dosenivå• Ved tilbakevending holdes behandlingen tilbake til grad ≤ 1, og gjenopptas deretter redusert med ett dosenivå (se tabell 1)
	Grad ≥ 3	Seponer permanent

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon [total bilirubin på 1 til $1,5 \times$ øvre normalgrense (ULN) og ASAT uansett verdi, eller total bilirubin \leq ULN og ASAT > ULN]. Enfortumabvedotin har bare blitt evaluert hos et begrenset antall pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke enfortumabvedotin i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft.

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Hudreaksjoner

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

Milde til moderate hudreaksjoner, særlig makulopapuløst utslett, har vært rapportert (se pkt. 4.8). Alvorlige kutane bivirkninger, inkludert SJS og TEN, med fatalt utfall har også forekommet hos pasienter behandlet med enfortumabvedotin, særlig under den første behandlingssyklusen. I kliniske utprøvinger var median tid til debut av alvorlige hudreaksjoner 0,6 måned (intervall: 0,1 til 6,4).

Pasientene skal overvåkes med tanke på hudreaksjoner fra og med den første syklusen og under hele behandlingen. Hensiktsmessig behandling, slik som topikale kortikosteroider og antihistaminer, kan vurderes ved milde til moderate hudreaksjoner. Ved mistanke om SJS eller TEN, eller hvis bulløse lesjoner begynner å oppstå, avbryt umiddelbart behandlingen og henvis til spesialist. Histologisk bekreftelse, inkludert vurdering av flere biopsier, er avgjørende for tidlig oppdagelse, og diagnose og intervensjon kan forbedre prognosen. Padcev skal seponeres permanent ved bekreftet SJS eller TEN, alvorlige hudreaksjoner av grad 4 eller tilbakevendende alvorlige hudreaksjoner. Ved hudreaksjoner av grad 2 som forverres, av grad 2 med feber eller av grad 3, skal behandlingen holdes tilbake inntil

grad ≤ 1 og henvisning til spesialist vurderes. Behandlingen gjenopptas ved samme dosenivå, eller det bør vurderes å redusere dosen med ett dosenivå (se pkt. 4.2).

Pneumonitt/ILD

Alvorlig, livstruende eller fatal pneumonitt/ILD har oppstått hos pasienter behandlet med enfortumabvedotin (se pkt. 4.8).

Overvåk pasienter for tegn og symptomer som tyder på pneumonitt/ILD som hypoksi, hoste, dyspné eller interstitielle infiltrater påvist ved radiologiske undersøkelser. Kortikosterioder skal administreres ved hendelser av grad ≥ 2 (f.eks. oppstartsdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av en nedtrapping). Hold tilbake Padcev ved pneumonitt/ILD av grad 2 og vurder dosereduksjon. Seponer Padcev permanent ved pneumonitt/ILD av grad ≥ 3 (se pkt. 4.2).

Hyperglykemi

Hyperglykemi og diabetisk ketoacidose (DKA), inkludert fatale hendelser, har forekommet hos pasienter med eller uten allerede eksisterende diabetes mellitus, som ble behandlet med enfortumabvedotin (se pkt. 4.8). Hyperglykemi forekom hyppigere hos pasienter med eksisterende hyperglykemi eller høy kroppsmasseindeks (≥ 30 kg/m²). Pasienter med baseline HbA1c ≥ 8 % ble ekskludert fra kliniske studier. Blodglukosenivået skal overvåkes før dosering og regelmessig gjennom behandlingsforløpet som klinisk indisert hos pasienter med eller som har risiko for diabetes mellitus eller hyperglykemi. Hvis blodglukosen er forhøyet $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl), skal Padcev holdes tilbake til blodglukosen er $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl), og det skal gis hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.2).

Perifer nevropati

Perifer nevropati, særlig perifer sensorisk nevropati, har forekommet med enfortumabvedotin, inkludert reaksjoner av grad ≥ 3 (se pkt. 4.8). Pasienter med allerede eksisterende perifer nevropati av grad ≥ 2 ble ekskludert fra kliniske studier. Pasientene skal overvåkes for symptomer på ny eller forverret perifer nevropati, da disse pasientene kan trenge en utsettelse, dosereduksjon eller seponering av enfortumabvedotin (se tabell 1). Padcev skal seponeres permanent ved perifer nevropati av grad ≥ 3 (se pkt. 4.2).

Øyesykdommer

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

Ekstravasasjon på infusjonsstedet

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

Embryoføtal toksisitet og prevensjonsmidler

Gravide kvinner må informeres om den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 4.6 og 5.3). Fertile kvinner skal rådes til å ta en graviditetstest innen 7 dager før oppstart av behandling med enfortumabvedotin, og til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 12 måneder etter avsluttet behandling. Menn som behandles med enfortumabvedotin, anbefales å unngå å få barn under behandlingen og i inntil 9 måneder etter den siste dosen med Padcev.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Virknninger av andre legemidler på enfortumabvedotin

CYP3A4-hemmere, -substrater eller -induktorer

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon for menn og kvinner

Det anbefales at fertile kvinner tar en graviditetstest innen 7 dager før igangsetting av behandling. Fertile kvinner må rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 12 måneder etter behandlingsslutt. Menn som behandles med enfortumabvedotin, anbefales å unngå å få barn under behandlingen og i inntil 9 måneder etter den siste dosen med Padcev.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene med enfortumabvedotin var alopesi (48,8 %), fatigue (46,8 %), redusert appetitt (44,9 %), perifer sensorisk nevropati (38,7 %), diaré (37,6 %), kvalme (36 %), kløe (33,4 %), dysgeusi (29,9 %), anemi (26,5 %), redusert vekt (23,4 %), makulopapuløst utslett (22,9 %), tørr hud (21,6 %), oppkast (18,4 %), økt aspartataminotransferase (15,3 %), hyperglykemi, (13,1 %), tørre øyne (12,8 %), økt alaninaminotransferase (12,1 %) og utslett (10,4 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var diaré (2 %) og hyperglykemi (2 %). Ni prosent (9 %) av pasientene seponerte behandlingen med enfortumabvedotin permanent på grunn av bivirkninger. Bivirkningen som hyppigst (≥ 2 %) førte til seponering av dosen var perifer sensorisk nevropati (4 %). Bivirkninger som førte til doseavbrudd forekom hos 44 % av pasientene. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til doseavbrudd var perifer sensorisk nevropati (15 %), fatigue (7 %), makulopapuløst utslett (4 %), økt aspartataminotransferase (4 %), økt alaninaminotransferase (4 %), anemi (3 %), diaré (3 %) og hyperglykemi (3 %). Tretti prosent (30 %) av pasientene trengte dosereduksjon på grunn av en bivirkning. Bivirkningene som hyppigst (≥ 2 %) førte til dosereduksjon var perifer sensorisk nevropati (10 %), fatigue (5 %), makulopapuløst utslett (4 %) og redusert appetitt (2 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til enfortumabvedotin ble evaluert fra kliniske studier der enfortumabvedotin ble gitt som monoterapi hos 680 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som fikk 1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers syklus (se tabell 3). Pasienter ble eksponert for enfortumabvedotin med en median varighet på 4,7 måneder (intervall: 0,3 til 34,8 måneder).

Bivirkninger observert under kliniske studier står oppført etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Anemi
Ikke kjent ¹	Nøytropeni, febril nøytropeni, redusert nøytrøfiltall
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hyperglykemi, redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Perifer sensorisk nevropati, dysgeusi
Vanlige	Perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, perifer sensorimotorisk nevropati, parestesi, hypoestesi, forstyrrelse i ganglag
Mindre vanlige	Demyeliniserende polynevropati, polynevropati, nevrotoksisitet, motorisk dysfunksjon, dysestesi, nevralgi, peroneusparese, sansetap, svie
Øyesykdommer	
Svært vanlige	Tørre øyne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Pneumonitt
Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom

Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, oppkast, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Alopesi, kløe, utslett, makulopapuløst utslett, tørr hud
Vanlige	Legemiddelutslett, hudeksfoliasjon, bulløs dermatitt, blemmer, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, eksem, erytem, erytematøst utslett, makuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, vesikuløst utslett
Mindre vanlige	Generalisert eksfoliativ dermatitt, erythema multiforme, eksfoliativt utslett, pemfigoid, makulovesikuløst utslett, dermatitt, allergisk dermatitt, kontaktdermatitt, intertrigo, hudirritasjon, stasedermatitt, blodblærer, hudsvie
Ikke kjent ¹	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, epidermal nekrose, symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue
Vanlige	Ekstravasasjon på infusjonsstedet
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, redusert vekt

¹Basert på global erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

Totalt 590 pasienter ble testet for immunogenitet overfor enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. 15 pasienter ble bekreftet å være positive for antistoff mot legemidlet (ADA) ved baseline, og hos pasienter som var negative ved baseline (n = 575) var totalt 16 (2,8 %) positive etter baseline (13 forbigående og 3 vedvarende). På grunn av det begrensede antallet pasienter med antistoffer mot Padcev, kan det ikke trekkes konklusjoner om en mulig virkning av immunogenitet på effekt, sikkerhet eller farmakokinetikk.

Hudreaksjoner

I kliniske studier forekom hudreaksjoner hos 55 % (375) av de 680 pasientene som ble behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Alvorlige (grad 3 eller 4) hudreaksjoner forekom hos 13 % (85) av pasientene, og flesteparten av disse reaksjonene omfattet makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, utslett eller legemiddelutslett. Median tid til debut av alvorlige hudreaksjoner var 0,62 måneder (intervall: 0,1 til 6,4 måneder). Alvorlige hudreaksjoner forekom hos 3,8 % (26) av pasientene.

I den kliniske studien EV-201 (n = 214) opphørte symptomene hos 75 % av pasientene som opplevde hudreaksjoner, og 14 % hadde delvis bedring (se pkt. 4.4).

Pneumonitt/ILD

I kliniske studier forekom pneumonitt hos 15 (2,2 %) og ILD forekom hos 2 (0,3 %) av de 680 pasientene behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Mindre enn 1 % av pasientene opplevde alvorlig (grad 3-4) pneumonitt eller ILD. Pneumonitt eller ILD førte til seponering av enfortumabvedotin hos henholdsvis 0,1 % og 0,3 % av pasientene. Det var ingen dødsfall pga. ILD eller pneumonitt. Median tid til at pneumonitt eller ILD av enhver grad inntraff var 3,6 måneder (intervall: 0,8 til 6,0 måneder) og median varighet var 1,4 måneder (intervall: 0,2 til 27,5 måneder). Av de 17 pasientene som fikk pneumonitt eller ILD opphørte symptomene hos 6 (35,3 %) av dem.

Hyperglykemi

I kliniske studier forekom hyperglykemi (blodglukose > 13,9 mmol/l) hos 14 % (98) av de 680 pasientene som ble behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Alvorlige tilfeller av hyperglykemi forekom hos 2,2 % av pasientene, 7 % av pasientene utviklet alvorlig hyperglykemi (grad 3-4), og 0,3 % av pasientene fikk fatale bivirkninger, hvorav det ene tilfellet gjaldt hyperglykemi, det andre diabetisk ketoacidose. Forekomsten av hyperglykemi av grad 3-4 økte konsistent hos pasienter med høy kroppsmasseindeks og hos pasienter med høy utgangsverdi av hemoglobin A1C (HbA1c). Median tid til debut av hyperglykemi var 0,6 måneder (intervall: 0,1 til 20,3).

I den kliniske studien EV-201 (n = 214) hadde symptomene opphørt hos 61 % av pasientene på tidspunktet for siste evaluering, og 19 % av pasientene hadde delvis bedring (se pkt. 4.4).

Perifer nevropati

I kliniske studier forekom perifer nevropati hos 52 % (352) av de 680 pasientene som ble behandlet med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Fire prosent (4 %) av pasientene opplevde alvorlig (grad 3-4) perifer nevropati, inkludert sensoriske og motoriske bivirkninger. Median tid til debut av grad ≥ 2 var 4,6 måneder (intervall: 0,1 til 15,8).

I den kliniske studien EV-201 (n = 214) hadde symptomene opphørt hos 19 % av pasientene på tidspunktet for siste evaluering, og 39 % av pasientene hadde delvis bedring (se pkt. 4.4).

Øyesykdommer

I kliniske studier opplevde 30 % av pasientene tørre øyne under behandling med enfortumabvedotin 1,25 mg/kg. Tørre øyne førte til behandlingsavbrudd hos 1,3 % av pasientene og permanent behandlingssponering hos 0,1 % av pasientene. Alvorlige tilfeller av tørre øyne (grad 3) forekom bare hos 3 pasienter (0,4 %). Median tid til debut av tørre øyne var 1,7 måneder (intervall: 0 til 19,1 måneder) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Enfortumabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) målrettet mot Nektin-4, et adhesjonsprotein som finnes på overflaten av de uroteliale kreftcellene. Det består av et fullt humant

IgG1-kappa-antistoff som er konjugert til det mikrotubuliforstyrrende midlet MMAE via en proteasespaltbar maleimidokaproyl-valin-citrullin-kobling. Ikke-kliniske data tyder på at antitumoraktiviteten til enfortumabvedotin skyldes binding av ADC til Nektin-4-uttrykkende celler, fulgt av internalisering av ADC-Nektin-4-komplekset og frigjøring av MMAE via proteolytisk spaltning. Frigjøring av MMAE forstyrrer mikrotubulinetverket i cellen, noe som fører til cellesyklusarrest og apoptotisk celledød. MMAE som frigjøres fra enfortumabvedotin-målrettede celler, kan diffundere inn i nærliggende, lav Nektin-4-uttrykkende celler og føre til cytotoxisk celledød.

Kardial elektrofysiologi

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastatisk urotelial kreft

EV-301

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

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

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

Tabell 4 oppsummerer effektresultatene fra EV-301-studien, etter en median oppfølgingsperiode på 11,1 måneder (95 % KI: 10,6-11,6).

Tabell 4. Effektresultater i EV-301

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

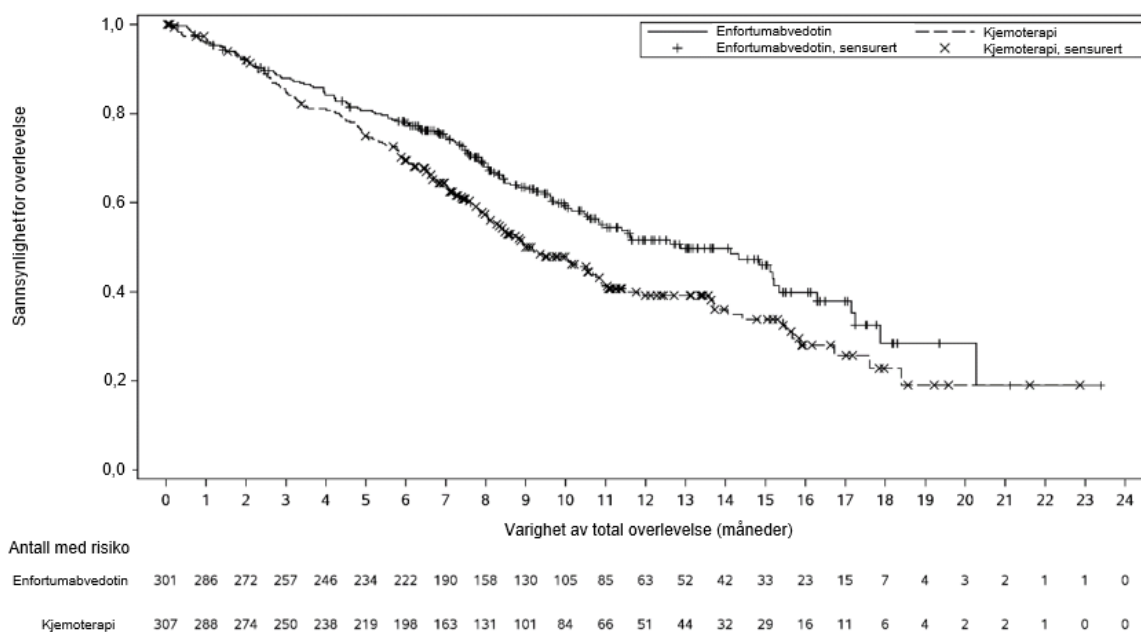
*forhåndsbestemt effektgrense = 0,00679, ensidig (justert med observerte dødsfall for 301)

[†]evaluert av utprøveren ved hjelp av RECIST v1.1

[‡]forhåndsbestemt effektgrense = 0,02189, ensidig (justert med observerte PFS1-hendelser for 432)

[§]forhåndsbestemt effektgrense = 0,025, ensidig (justert med 100 % informasjonsfraksjon)

Figur 1. Kaplan-Meier-plott over total overlevelse



Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Utskillelse

MMAE utskilles hovedsakelig i feces, med en mindre andel i urin. Etter en enkeltdose av en annen ADC som inneholdt MMAE, ble ca. 24 % av totalt administrert MMAE gjenfunnet i feces og urin som uendret MMAE over en periode på 1 uke. Mesteparten av gjenfunnet MMAE ble utskilt i feces (72 %). En lignende utskillelsesprofil forventes for MMAE etter administrering av enfortumabvedotin.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Etnisitet og kjønn

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

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ADC og ukonjugert MMAE ble evaluert etter administrering av 1,25 mg/kg enfortumabvedotin til pasienter med lett (CrCL > 60-90 ml/min; n = 272), moderat (CrCL 30-60 ml/min; n = 315) og alvorlig (CrCL 15-< 30 ml/min; n = 25) nedsatt nyrefunksjon. Ingen signifikante forskjeller i AUC-eksponering av ADC eller ukonjugert MMAE ble observert hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med

normal nyrefunksjon. Enfortumabvedotin har ikke vært evaluert hos pasienter med terminal nyresykdom (CrCL < 15 ml/min)

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra kliniske studier av pasienter med metastatisk urotelial kreft var det ingen signifikante forskjeller i ADC-eksponering, og en 37 % økning i ukonjugert MMAE AUC ble observert hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin på 1 til $1,5 \times$ ULN og ASAT uansett verdi, eller total bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN, n = 65) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Enfortumabvedotin har bare vært studert hos et begrenset antall pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n = 3) og har ikke vært evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Virkningen av moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $>$ $1,5 \times$ ULN og ASAT uansett verdi) eller levertransplantasjon på farmakokinetikken til ADC eller ukonjugert MMAE er ukjent.

Estimering fra fysiologisk-basert farmakokinetisk modellering

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

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

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

In vitro-studier

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år.

Rekonstituert oppløsning i hetteglass

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

Fortynnet doseringsoppløsning i infusjonsposen

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Padcev 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Padcev 30 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for tilberedelse og administrasjon

Rekonstituering i hetteglass til engangsbruk

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

Fortynning i infusjonspose

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

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

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

Administrasjon

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

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

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

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.04.2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Sveits

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

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

Pasientinformasjonspakken:

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

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1615/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbat 20.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1615/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/ml

6. ANNET

INNHold I PASIENTKORTET

PASIENTKORT

PADCEV (enfortumabvedotin)

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

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON FOR PASIENTER

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

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

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

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

VIKTIG INFORMASJON FOR HELSEPERSONELL

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

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

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Padcev er og hva det brukes mot

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

Dette legemidlet brukes hos voksne til å behandle en type kreft som kalles blærekreft (urotelialt karsinom). Padcev gis når kreften har spredd seg eller ikke kan fjernes med operasjon.

Padcev gis til de som har fått et immunterapilegemiddel og i tillegg et kjemoterapilegemiddel som inneholder platina.

2. Hva du må vite før du får Padcev

Du må ikke få Padcev

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege umiddelbart dersom du:

- har noen av de følgende symptomene på hudreaksjon:
 - utslett eller kløe som blir verre eller kommer tilbake etter behandling
 - blemmer eller avskalling av hud
 - smertefulle sår i munn eller nese, hals eller kjønnsorganer
 - feber eller influensalignende symptomer
 - hovne lymfeknuter

- dette kan være tegn på en alvorlig hudreaksjon som kan inntreffe mens du får legemidlet, særlig i de første ukene av behandlingen. Hvis dette skjer, kommer legen til å overvåke deg og eventuelt gi deg et legemiddel for å behandle hudtilstanden. Han eller hun kan stoppe behandlingen midlertidig inntil symptomene blir bedret. Hvis hudreaksjonen din blir verre, kan legen stoppe behandlingen. Du vil også finne denne informasjonen i pasientkortet som følger med denne pakningen. Det er viktig at du alltid har pasientkortet med deg og viser det til alt helsepersonell du er i kontakt med.
- har symptomer på høyt blodsukker, inkludert hyppig vannlating, økt tørste, tåkesyn, forvirring, døsighet, mangel på appetitt, fruktaktig lukt av pusten, kvalme, oppkast eller magesmerter. Du kan utvikle høyt blodsukker under behandlingen.
- har lungeproblemer (pneumonitt / interstitiell lungesykdom) eller hvis du får nye eller forverrede symptomer, inkludert pusteproblemer, kortpustethet eller hoste. Hvis dette skjer, kan legen stoppe behandlingen midlertidig inntil symptomene blir bedre, eller redusere dosen din. Hvis symptomene blir verre, kan legen stoppe behandlingen.
- har symptomer på nevrologiske problemer (nevropati), som nummenhet, prikking eller en prikkende følelse i hender eller føtter, eller muskelsvakhet. Hvis dette skjer, kan legen stoppe behandlingen midlertidig inntil symptomene blir bedre, eller redusere dosen din. Hvis symptomene blir verre, kan legen stoppe behandlingen.
- har øyeproblemer som for eksempel tørre øyne under behandlingen. Du kan utvikle problemer med tørre øyne mens du får Padcev.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Padcev

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

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

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

Hvis du er kvinne som tar dette legemidlet og kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du behandles og i minst 12 måneder etter at behandlingen med Padcev er avsluttet.

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

Menn som behandles med dette legemidlet, anbefales å få fryst ned og lagret sæd før behandling. Menn anbefales å unngå å få barn under behandling med legemidlet og i inntil 9 måneder etter at de har fått den siste dosen med legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan Padcev gis

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

Hvor mye Padcev du vil få

Den anbefalte mengden av dette legemidlet er 1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i en syklus på 28 dager. Legen avgjør hvor mange behandlinger du trenger.

Hvordan du vil få Padcev

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

Dersom du har glemt å få Padcev

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

Dersom du avbryter behandling med Padcev

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

4. Mulige bivirkninger

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

Noen mulige bivirkninger kan være alvorlige:

- **Hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og andre alvorlige utslett som for eksempel symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem).** Snakk med lege umiddelbart dersom du har noen av disse tegnene på en alvorlig hudreaksjon: utslett eller kløe som blir verre eller kommer tilbake etter behandling, blemmer eller avskalling av hud, smertefulle sår i munn eller nese, hals eller kjønnsorganer, feber eller influensalignende symptomer eller hovne lymfeknuter (hyppighet ikke kjent).
- **Høyt blodsukker (hyperglykemi).** Snakk med lege umiddelbart dersom du har symptomer på høyt blodsukker, inkludert: hyppig vannlating, økt tørste, tåkesyn, forvirring, døsighet, mangel på appetitt, søtlig lukt av ånden, kvalme, oppkast eller magesmerter (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
- **Lungeproblemer (pneumonitt / interstitiell lungesykdom).** Snakk med lege umiddelbart dersom du får nye eller forverrede symptomer, inkludert pusteproblemer, kortpustethet eller hoste (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- **Nevrologiske problemer (perifer neuropati som for eksempel motorisk neuropati, sensorimotorisk neuropati, parestesi, hypoestesi og muskelsvakhet).** Snakk med lege umiddelbart dersom du får nummenhet, prikking eller en prikkende følelse i hender eller føtter, eller muskelsvakhet (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).

- **Lekkasje av Padcev ut av venen og inn i vevet rundt infusjonsstedet (ekstravasasjon).** Snakk med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker rødhet, hevelse, kløe eller ubehag på infusjonsstedet. Dersom Padcev lekker fra injeksjonsstedet eller venen inn i nærliggende hud og vev, kan det føre til en reaksjon på infusjonsstedet. Slike reaksjoner kan oppstå rett etter at du har fått en infusjon, men noen ganger kan det skje flere dager etter infusjonen (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Andre mulige bivirkninger

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

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

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

- unormalt ganglag (balanseforstyrrelser)
- røde øyne
- elveblest på huden
- rødhet i huden
- betente, kløende, sprukne og ru områder på huden
- rødhet og prikking i håndflater og fotsåler
- avskalling av hud
- munnsår
- utslett med tilleggssymptomer: kløe, rødhet, røde hevelser eller røde flekker på huden, væskefylte blemmer, store blemmer, sår i huden

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Padcev

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Padcev

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

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

Hvordan Padcev ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irland

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

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

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

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

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

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

Instruksjoner for tilberedelse og administrasjon

Rekonstituering i hetteglass til engangsbruk

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

Fortynning i infusjonspose

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

oppløsningsvæske til å oppnå en endelig konsentrasjon på 0,3 mg/ml til 4 mg/ml enfortumabvedotin.

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

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

Administrasjon

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

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

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

Destruksjon

Padcev er kun til engangsbruk.

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