

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. LÄKEMEDLETS 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 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 administreringsätt

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 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.

Tabell 1. Rekommenderad dosminskning 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 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.
	Förvärrad grad 2 Grad 2 med feber Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 nedsatt leverfunktion och har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av enfortumab vedotin för en pediatrik 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 (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. I kliniska studier var mediantiden till debut av svåra hudreaktioner 0,6 månader (intervall: 0,1 till 6,4).

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 svåra hudreaktioner. 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 (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 förekommer oftare hos patienter med tidigare hyperglykemi eller högt BMI (≥ 30 kg/m²). Patienter med HbA_{1c} ≥ 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).

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 12 månader efter att behandlingen avslutats. Män som behandlas med enfortumab vedotin ska rekommenderas att inte bli fäder under behandlingen eller under 9 månader efter den sista dosen av Padcev.

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 iaktas 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 12 månader efter att behandlingen avslutats. Män som behandlas med enfortumab vedotin ska rekommenderas att inte bli fäder under behandlingen eller under 9 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 bröstmjölk. 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

De vanligaste biverkningarna av enfortumab vedotin var alopeci (48,8 %), trötthet (46,8 %), minskad aptit (44,9 %), perifer sensorisk neuropati (38,7 %), diarré (37,6 %), illamående (36 %), klåda (33,4 %), dysgeusi (29,9 %), anemi (26,5 %), viktminskning (23,4 %), makulopapulösa utslag (22,9 %), torr hud (21,6 %), kräkningar (18,4 %), förhöjt aspartataminotransferas (15,3 %), hyperglykemi (13,1 %), torra ögon (12,8 %), förhöjt alaninaminotransferas (12,1 %) och utslag (10,4 %).

De vanligaste svåra biverkningarna var diarré (2 %) och hyperglykemi (2 %). Nio 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 %). Biverkningar som ledde till dosuppehåll förekom hos 44 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna (≥ 2 %) som ledde till dosuppehåll var perifer sensorisk neuropati (15 %), trötthet (7 %), makulopapulösa utslag (4 %), förhöjt aspartataminotransferas (4 %), förhöjt alaninaminotransferas (4 %), anemi (3 %), diarré (3 %) och hyperglykemi (3 %). Hos 30 % av patienterna krävdes en dosminskning på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna (≥ 2 %) som ledde till en dosminskning var perifer sensorisk neuropati (10 %), trötthet (5 %), makulopapulösa utslag (4 %) och minskad aptit (2 %).

Tabell över biverkningar

Säkerheten för enfortumab vedotin som monoterapi har utvärderats hos 680 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som fick 1,25 mg/kg på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagarscykel i kliniska studier (se tabell 3). Patienterna exponerades för enfortumab vedotin under en mediantid på 4,7 månader (intervall: 0,3 till 34,8 månader).

Biverkningar som observerades under kliniska studier 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

Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Anemi
Ingen känd frekvens ¹	Neutropeni, febril neutropeni, minskat neutrofilantal
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hyperglykemi, minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi
Vanliga	Perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensomotorisk neuropati, parestesi, hypestesi, gångstörningar, muskelsvaghet
Mindre vanliga	Demyeliniserande polyneuropati, polyneuropati, neurotoxicitet, motoriska störningar, dysestesi, muskelatrofi, neuralgi, peroneal nervförlamning, sensoriskt bortfall, brännande känsla i huden, brännande känsla
Ögon	
Mycket vanliga	Torra ögon
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Pneumonit
Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré, kräkningar, illamående
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Alopeci, pruritus, utslag, makulopapulösa utslag, torr hud
Vanliga	Läkemedelsutslag, hudexfoliering, konjunktivit, bullös dermatit, blåsor, stomatit, palmoplantar erytrodysestesi, eksem, erytem, erytematösa utslag, makulösa utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag
Mindre vanliga	Generaliserad exfoliativ dermatit, erytema multiforme, exfoliativa utslag, pemfigoid, makulovesikulära utslag, dermatit, allergisk dermatit, kontaktdermatit, intertrigo, hudirritation, staseksem, blodblåsor
Ingen känd frekvens ¹	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekros, symmetriskt läkemedelsutlöst intertriginöst eksem och böjveckseksem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Extravasering vid infusionsstället
Undersökningar	
Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, viktninskning

¹Baserat på globala erfarenheter efter marknadsintroduktion.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunogenicitet

Totalt testades 590 patienter för immunogenicitet mot enfortumab vedotin 1,25 mg/kg; 15 patienter bekräftades vara positiva för anti-läkemedelsantikroppar (ADA) vid baseline, och hos patienter som var negativa vid baseline (n = 575) var totalt 16 (2,8 %) positiva efter baseline (13 övergående och 3 kvarstående). 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 förekom hudreaktioner hos 55 % (375) av de 680 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Svåra (grad 3 eller 4) hudreaktioner förekom hos 13 % (85) av patienterna och en majoritet av dessa reaktioner utgjordes av makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, utslag eller läkemedelsutslag. Mediantiden till debut av svåra hudreaktioner var 0,62 månader (intervall: 0,1 till 6,4 månader). Allvarliga hudreaktioner förekom hos 3,8 % (26) av patienterna.

I den kliniska studien EV-201 (n = 214) upplevde 75 % av de patienter som fick hudreaktioner fullständig återhämtning och 14 % upplevde partiell förbättring (se avsnitt 4.4).

Pneumonit/ILD

I kliniska studier förekom pneumonit hos 15 (2,2 %) och ILD hos 2 (0,3 %) av de 680 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Mindre än 1 % av patienterna upplevde allvarlig (grad 3–4) pneumonit eller ILD. Pneumonit eller ILD resulterade i att behandlingen med enfortumab vedotin avslutades hos 0,1% respektive 0,3% av patienterna. Inga patienter avled på grund av ILD eller pneumonit. Mediantiden till debut av pneumonit eller ILD, oavsett grad, var 3,6 månader (intervall: 0,8 till 6,0 månader) och medianduration var 1,4 månader (intervall: 0,2 till 27,5 månader). Av de 17 patienter som upplevde pneumonit eller ILD hade 6 (35,3 %) tillbakagång av symtom.

Hyperglykemi

I kliniska studier förekom hyperglykemi (blodglukos > 13,9 mmol/l) hos 14 % (98) av de 680 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Allvarliga händelser med hyperglykemi inträffade hos 2,2 % av patienterna. Sju procent av patienterna utvecklade allvarlig hyperglykemi (grad 3–4) 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 0,6 månader (intervall: 0,1 till 20,3).

I den kliniska studien EV-201 (n = 214) upplevde 61 % av patienterna fullständig återhämtning och 19 % upplevde partiell förbättring vid den sista bedömningen (se avsnitt 4.4).

Perifer neuropati

I kliniska studier förekom perifer neuropati hos 52 % (352) av de 680 patienter som behandlades med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Fyra procent av patienterna fick allvarlig perifer neuropati (grad 3–4) vilket inkluderade sensoriska och motoriska händelser. Mediantiden till debut av grad ≥ 2 var 4,6 månader (intervall: 0,1 till 15,8).

I den kliniska studien EV-201 (n = 214) upplevde 19 % av patienterna fullständig återhämtning och 39 % upplevde partiell förbättring vid den sista bedömningen (se avsnitt 4.4).

Ögonsjukdomar

I kliniska studier upplevde 30 % av patienterna torra ögon under behandling med enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Uppehåll i behandlingen gjordes hos 1,3 % 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 19,1 månader) (se avsnitt 4.4).

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 (antikropps-konjugat) 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 och cellen dör genom apoptos. MMAE som frisätts från celler som enfortumab vedotin riktar in sig på kan sprida sig till närliggande nektin-4-låguttryckande celler, vilket leder till cytotoxisk celldöd.

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

Metastaserad urotelial cancer

EV-301

Effekten av Padcev 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 Eastern Cooperative Oncology Group (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 4 sammanfattas effektresultaten för studien EV-301 efter en medianuppföljningstid på 11,1 månader (95 % KI: 10,6 till 11,6).

Tabell 4. Effekresultat från EV-301

Endpoint	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)

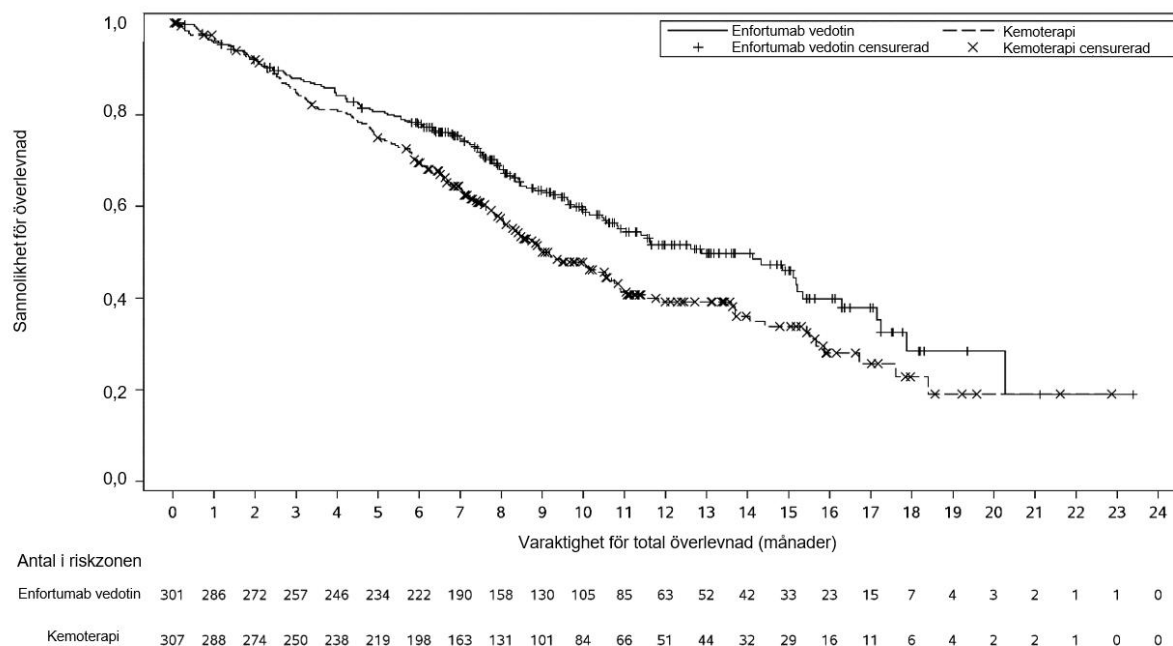
*förbestämd effektgräns = 0,00679, ensidig (justerat efter ett antal observerade dödsfall av 301)

[†]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 1. Kaplan-Meier-diagram av total överlevnad



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 MMAE till humana plasmaproteiner från 68 % till 82 %. Det är inte troligt att MMAE tränger undan eller trängs undan av starkt proteinbundna läkemedel. *In vitro*-studier indikerar att MMAE är ett substrat av P-glykoprotein.

Metabolism

En liten fraktion av det MMAE som frisätts från enfortumab vedotin metaboliseras. *In vitro*-data indikerar att metabolismen av 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 MMAE verkade begränsas av takten med vilken det frisattes från enfortumab vedotin. Elimineringen av MMAE uppvisade en multiexponentiell minskning med en halveringstid på 2,6 dagar.

Utsöndring

Utsöndringen av MMAE sker främst via feces och en mindre andel via urin. Efter en enstaka dos av ett annat antikropps-konjugat som innehöll MMAE återfanns cirka 24 % av det MMAE som totalt administrerats i feces och urin som oförändrat MMAE under en period på 1 vecka. Den största delen

återfunnet MMAE utsöndrades i feces (72 %). En liknande utsöndringsprofil förväntas för 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 antikropps-konjugat och okonjugerat MMAE utvärderades efter administrering av 1,25 mg/kg enfortumab vedotin till patienter med lindrigt (CrCL > 60–90 ml/min; n = 272), måttligt (CrCL 30–60 ml/min; n = 315) och svårt (CrCL 15–<30 ml/min; n = 25) nedsatt njurfunktion. Inga signifikanta skillnader i AUC-exponering för antikropps-konjugatet 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 antikropps-konjugatexponering, och en ökning av AUC på 37 % för okonjugerat MMAE observerades hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin på 1 till 1,5 × ULN och vilket ASAT-värde som helst, eller totalt bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN, n = 65) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Enfortumab vedotin har endast studerats hos ett begränsat antal patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (n = 3) och har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Effekten av måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 x ULN och vilket ASAT-värde som helst) eller levertransplantation på farmakokinetiken för antikropps-konjugatet 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 antikropps-konjugatet.

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 antikropps-konjugatet. Den fulla effekten av rifampin på C_{max} för 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 MMAE hämmar CYP3A4/5 men inte andra CYP450-isoformer. MMAE inducerade inte påtagliga CYP450-enzymerna i humana hepatocyter.

In vitro-studier

In vitro-studier indikerar att MMAE är ett substrat och inte en hämmare av effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). *In vitro*-studier visade att 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). 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.

Skelettavvikelse 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.

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

Oppnad injektionsflaska

3 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.
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 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.
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 <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN 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 AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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 tillverkningsatts 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 LÄKEMEDLET

– **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. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELFORM 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 LÄKEMEDLET 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. LÄKEMEDELETS 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. LÄKEMEDELTS 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. LÄKEMEDELFORM 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 LÄKEMEDELLET 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. LÄKEMEDELETS 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 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 ges till personer som har fått ett immunterapiläkemedel och även fått ett kemoterapiläkemedel som innehåller platina.

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. 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 magsmärta. 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. Om detta förekommer kan din läkare göra uppehåll i behandlingen tills symtomen förbättras, eller minska dosen. Om symtomen förvärras kan läkaren avbryta behandlingen.
 - 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 12 månader efter att behandlingen med Padcev avslutats.

Det är inte känt om detta läkemedel överförs till bröstmjölk 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 upp till 9 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 av detta läkemedel är 1,25 mg/kg på dag 1, 8 och 15 under behandlingsperioder på 28 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 magsmärta (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
- **Lungproblem (pneumonit/interstitiell lungsjukdom).** Tala genast om för läkare om du får nya eller förvärrade symtom, inklusive andningsbesvär, andfäddhet 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).

Andra eventuella biverkningar

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 leverenzymmer (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

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 blåslänkande sår på huden
- inflammation och klåda som endast uppträder på benen och fötterna

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
Tel: +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 <http://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 administreringBeredning 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.
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 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.
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.