

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Enfortumab Vedotin.

Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Enfortumab Vedotin.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 10 mg Enfortumab Vedotin.

Enfortumab Vedotin besteht aus einem vollständig humanen IgG1-kappa-Antikörper, der über einen Protease-spaltbaren Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-Linker mit der Mikrotubuli-hemmenden Substanz Monomethyl-Auristatin E (MMAE) konjugiert ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Padcev ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen *Programmed Death Receptor-1*- oder *Programmed Death Ligand-1*-Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Padcev soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Stellen Sie sicher, dass ein guter venöser Zugang vorhanden ist, bevor Sie mit der Behandlung beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und

15 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Tabelle 1. Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen

	Dosisstufe
Startdosis	1,25 mg/kg bis zu 125 mg
Erste Dosisreduktion	1,0 mg/kg bis zu 100 mg
Zweite Dosisreduktion	0,75 mg/kg bis zu 75 mg
Dritte Dosisreduktion	0,5 mg/kg bis zu 50 mg

Dosisanpassungen

Siehe Tabelle 2

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter [Kreatininclearance (KrCL) > 60–90 ml/min], moderater (KrCL

30–60 ml/min) oder schwerer (KrCL 15–< 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (KrCL < 15 ml/min) wurde Enfortumab Vedotin nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [Gesamtbilirubin von 1 bis 1,5 × obere Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und beliebiger Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN] ist keine Dosisanpassung erforderlich. Enfortumab Vedotin wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung und nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom keine relevante Anwendung von Enfortumab Vedotin bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Padcev ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die empfohlene Dosis muss als intra-

Tabelle 2. Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung*
Hautreaktionen	Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (toxische epidermale Nekrolyse, TEN) oder bullöse Läsionen	Sofort unterbrechen und an einen Facharzt überweisen.
	Bestätigte(s) SJS oder TEN; Grad 4 oder rezidivierend Grad 3	Dauerhaft absetzen.
	Grad 2, sich verschlechternd Grad 2, mit Fieber Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis Grad ≤ 1 • Überweisung an einen Facharzt soll in Erwägung gezogen werden • Wiederaufnahme in der gleichen Dosisstufe oder Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht ziehen (siehe Tabelle 1)
Hyperglykämie	Glucose im Blut > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis die erhöhte Glucose im Blut auf ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl) gesunken ist • Wiederaufnahme der Behandlung in der gleichen Dosisstufe
	Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	Grad 2
		Grad ≥ 3
Periphere Neuropathie	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen bis Grad ≤ 1 • Beim ersten Auftreten die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen • Bei einem Wiederauftreten die Behandlung unterbrechen bis Grad ≤ 1, dann Wiederaufnahme der Behandlung, reduziert um eine Dosisstufe (siehe Tabelle 1)
		Grad ≥ 3

* Die Toxizität wurde gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse des nationalen Krebsinstituts der USA, Version 5.0, NCI CTCAE v5.0) eingestuft, wobei Grad 1 leicht, Grad 2 moderat, Grad 3 schwer und Grad 4 lebensbedrohlich bedeutet.

venöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden. Enfortumab Vedotin darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hautreaktionen

Hautreaktionen werden mit Enfortumab Vedotin als Folge der Bindung von Enfortumab Vedotin an das in der Haut exprimierte Nectin-4 in Verbindung gebracht. Fieber oder grippeähnliche Symptome können das erste Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein. Wenn dies auftritt, sollen die Patienten beobachtet werden.

Leichte bis moderate Hautreaktionen, vorwiegend makulo-papulöser Ausschlag, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Epidermolysis acuta toxica (toxische epidermale Nekrolyse, TEN), mit tödlichem Ausgang sind ebenfalls bei Patienten aufgetreten, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, vorwiegend während des ersten Behandlungszyklus. In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen 0,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 6,4).

Die Patienten sollen beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei leichten bis moderaten Hautreaktionen kann eine geeignete Behandlung, wie z. B. topische Kortikosteroide und Antihistaminika, erwogen werden. Bei Verdacht auf SJS oder TEN, oder im Falle von beginnenden bullösen Hautläsionen, unterbrechen Sie die Behandlung sofort und überweisen Sie an einen Facharzt. Eine histologische Bestätigung, einschließlich der Erwägung von mehreren Biopsien, ist für die Früherkennung entscheidend, da Diagnose und Intervention die Prognose verbessern können. Setzen Sie Padcev bei bestätigtem SJS oder TEN, Grad-4- oder wiederkehrenden schweren Hautreaktionen dauerhaft ab. Bei sich verschlechternden Grad-2-Hautreaktionen, Grad-2-Hautreaktionen mit Fieber oder bei Grad-3-Hautreaktionen soll die Behandlung unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 erreicht ist und eine Überweisung an einen Facharzt in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung soll in der gleichen Dosisstufe wieder aufgenommen oder eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Pneumonitis/ILD

Bei Patienten, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, traten Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Pneumonitis/ILD auf (siehe Abschnitt 4.8). Überwachen Sie die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Pneumonitis/ILD hinweisen können, wie z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate in radiologischen Untersuchungen. Bei Ereignissen des Grades ≥ 2 sollen Kortikosteroide verabreicht werden (z. B. eine Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent und anschließendes Ausschleichen). Unterbrechen Sie die Behandlung mit Padcev bei vorliegender Grad-2-Pneumonitis/-ILD und ziehen Sie eine Dosisreduktion in Betracht. Setzen Sie Padcev bei Grad- ≥ 3 -Pneumonitis/-ILD dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Hyperglykämie und diabetische Ketoazidose, einschließlich tödlicher Ereignisse, traten bei Patienten mit und ohne vorbestehenden Diabetes mellitus auf, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Hyperglykämie trat häufiger bei Patienten mit vorbestehender Hyperglykämie oder einem hohen Body-Mass-Index (≥ 30 kg/m²) auf. Patienten mit einem Ausgangs-Hämoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Der Glucosespiegel im Blut soll bei Patienten mit Diabetes mellitus oder dem Risiko für Diabetes mellitus oder Hyperglykämie vor Verabreichung der Dosis und regelmäßig im Behandlungsverlauf je nach klinischen Erfordernissen kontrolliert werden. Wenn die Glucose im Blut auf $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl) erhöht ist, soll Padcev pausiert werden, bis die Glucose im Blut $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) beträgt, und es soll entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie, vorwiegend periphere sensorische Neuropathie, ist unter Enfortumab Vedotin einschließlich Reaktionen vom Grad ≥ 3 aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit vorbestehender peripherer Neuropathie Grad ≥ 2 wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Die Patienten sollen auf Symptome einer neuen oder sich verschlimmernden peripheren Neuropathie überwacht werden, da bei diesen Patienten eine Verzögerung, Dosisreduktion oder ein Absetzen von Enfortumab Vedotin erforderlich sein könnte (siehe Tabelle 1). Padcev soll bei peripherer Neuropathie Grad ≥ 3 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Augenerkrankungen

Bei Patienten, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, traten Augenerkrankungen, vorwiegend trockenes Auge, auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Augenerkrankungen überwacht werden. Ziehen Sie künstliche Tränenflüssigkeit zur Prophylaxe des trockenen Auges und eine Überweisung zur augenärztlichen Untersuchung in Betracht, wenn die okulären Symptome nicht abklingen oder sich verschlimmern.

Extravasat an der Infusionsstelle

Haut- und Weichteilverletzungen wurden nach der Verabreichung von Enfortumab Vedotin beobachtet, wenn ein Extravasat auftrat (siehe Abschnitt 4.8). Stellen Sie einen guten venösen Zugang sicher, bevor Sie mit Padcev beginnen, und achten Sie während der Verabreichung auf ein mögliches Extravasat an der Infusionsstelle. Wenn ein Extravasat auftritt, stoppen Sie die Infusion und achten Sie auf Nebenwirkungen.

Embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung

Schwangere Frauen sollen über das mögliche Risiko für einen Fetus informiert werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter soll geraten werden, innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Enfortumab Vedotin einen Schwangerschaftstest durchzuführen und während der Behandlung und für mindestens 12 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern, die mit Enfortumab Vedotin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für bis zu 9 Monate nach der letzten Dosis von Padcev kein Kind zu zeugen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Enfortumab Vedotin durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin und Arzneimitteln, die über CYP3A4 (Substrate) metabolisiert werden, birgt kein klinisch relevantes Risiko einer Induktion pharmakokinetischer Interaktionen (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Enfortumab Vedotin

CYP3A4-Inhibitoren, -Substrate oder -Induktoren

Eine physiologisch-basierte pharmakokinetische Modellierung (PBPK) hat ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin mit Ketoconazol (einem kombinierten P-Glykoprotein[P-gp]- und starken CYP3A-Inhibitor) voraussichtlich die C_{max} des unkonjugierten MMAE und die *Area under the curve*(AUC)-Exposition in geringem Maße erhöht, wobei sich die Antikörper-Wirkstoff-Konjugat(*antibody drug conjugate*, ADC)-Exposition nicht ändert. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) sollen engmaschiger auf Anzeichen für Toxizitäten überwacht werden.

Unkonjugiertes MMAE wird voraussichtlich nicht die AUC von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind (z. B. Midazolam), verändern.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) können möglicherweise die Exposition von

unkonjugiertem MMAE mit moderatem Effekt verringern (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ein Schwangerschaftstest wird für Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung empfohlen. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sollen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 12 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern, die mit Enfortumab Vedotin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für bis zu 9 Monate nach der letzten Dosis von Padcev kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Padcev kann, basierend auf Erkenntnissen aus Tierversuchen, bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fetus schädigen. Studien zur Embryo-fetalen-Entwicklung an weiblichen Ratten haben gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von Enfortumab Vedotin zu einer verminderten Anzahl lebensfähiger Feten, einer reduzierten Würfgröße und vermehrten frühen Resorptionen führte (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Padcev während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enfortumab Vedotin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Padcev und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bei Ratten führte eine wiederholte Verabreichung von Enfortumab Vedotin zu Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. MMAE hat aneugene Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einfrieren und lagern zu lassen. Es liegen keine Daten über die Wirkung von Padcev auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Padcev hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab Vedotin waren Alopezie (48,8 %), Fatigue (46,8 %), verminderter Appetit (44,9 %), periphere sensorische Neuropathie (38,7 %), Diarrhoe (37,6 %), Übelkeit (36 %), Pruritus (33,4 %), Dysgeusie (29,9 %), Anä-

mie (26,5 %), erniedrigtes Gewicht (23,4 %), makulo-papulöser Ausschlag (22,9 %), trockene Haut (21,6 %), Erbrechen (18,4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (15,3 %), Hyperglykämie (13,1 %), trockenes Auge (12,8 %), erhöhte Alaninaminotransferase (12,1 %) und Ausschlag (10,4 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (2 %) und Hyperglykämie (2 %). Neun Prozent der Patienten setzten Enfortumab Vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigste Nebenwirkung (≥ 2 %), die zum Absetzen der Dosis führte, war periphere sensorische Neuropathie (4 %). Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 44 % der Patienten auf; die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten, waren periphere sensorische Neuropathie (15 %), Fatigue (7 %), makulo-papulöser Ausschlag (4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (4 %), erhöhte Alaninaminotransferase (4 %), Anämie (3 %), Diarrhoe (3 %) und Hyperglykämie (3 %). Bei 30 % der Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund einer Nebenwirkung notwendig; die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisreduktion führten, waren periphere sensorische Neuropathie (10 %), Fatigue (5 %), makulo-papulöser Ausschlag (4 %) und verminderter Appetit (2 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Enfortumab Vedotin als Monotherapie wurde untersucht bei 680 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die 1,25 mg/kg an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus in klinischen Studien erhielten (siehe Tabelle 3). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 4,7 Monaten (Bereich: 0,3

bis 34,8 Monate) gegenüber Enfortumab Vedotin exponiert.

In diesem Abschnitt sind die während klinischer Studien beobachteten Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und darin nach Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Insgesamt wurden 590 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg getestet. Bei 15 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 575), waren insgesamt 16 (2,8 %) nach Beginn der Studie positiv (13 vorübergehend und 3 dauerhaft). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit Antikörpern gegen Padcev können keine Rückschlüsse auf einen möglichen Einfluss der Immunogenität auf die Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakokinetik gezogen werden.

Hautreaktionen

In klinischen Studien traten bei 55 % (375) der 680 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten Hautreaktionen auf. Schwere (Grad-3- oder -4-) Hautreaktionen traten bei 13 % (85) der Patienten auf und die Mehrheit dieser Reaktionen umfasste

Tabelle 3. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Nicht bekannt ¹	Neutropenie, febrile Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperglykämie, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie
Häufig	Periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Gangstörung, muskuläre Schwäche
Gelegentlich	Demyelinisierende Polyneuropathie, Polyneuropathie, Neurotoxizität, motorische Funktionsstörung, Dysästhesie, Muskelatrophie, Neuralgie, Peroneuslähmung, Sinnesempfindungsverlust, brennendes Gefühl auf der Haut, Brennen
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Trockenes Auge
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Pneumonitis
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Alopezie, Pruritus, Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, trockene Haut
Häufig	Medikamentenausschlag, Exfoliation der Haut, Konjunktivitis, bullöse Dermatitis, Blasen, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Ekzem, Erythem, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Hautausschlag
Gelegentlich	Generalisierte exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, makulovesikuläre Hautreaktion, Dermatitis, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Intertrigo, Hautreizung, Stauungsdermatitis, Blutblase
Nicht bekannt ¹	Epidermolysis acuta toxica, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermalnekrose, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue
Häufig	Extravasat an der Infusionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigtes Gewicht

¹ Basierend auf weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung.

einen makulo-papulösen Ausschlag, einen erythematösen Ausschlag, einen Ausschlag oder einen Medikamentenausschlag. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen betrug 0,62 Monate (Bereich: 0,1 bis 6,4 Monate). Schwerwiegende Hautreaktionen traten bei 3,8 % (26) der Patienten auf.

In der klinischen Studie EV-201 (n = 214) kam es bei 75 % der Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten, zu einer vollständigen Rückbildung und bei 14 % zu einer teilweisen Verbesserung (siehe Abschnitt 4.4).

Pneumonitis/ILD

In klinischen Studien trat eine Pneumonitis bei 15 (2,2 %) und eine ILD bei 2 (0,3 %) der 680 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei weniger als 1 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3–4) Pneumonitis oder ILD auf. Pneumonitis bzw. ILD führten bei 0,1 % bzw. 0,3 % der Patienten zum Absetzen von Enfortumab Vedotin. Es traten keine Todesfälle im Zusammenhang mit Pneumonitis oder ILD auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Pneumonitis oder ILD jeden Grades betrug 3,6 Monate (Bereich: 0,8 bis 6,0 Monate), die mediane Dauer betrug 1,4 Monate (Bereich: 0,2 bis 27,5 Monate). Von den 17 Patienten, bei denen eine Pneumonitis oder ILD auftrat, kam es bei 6 (35,3 %) zu einer Rückbildung der Symptome.

Hyperglykämie

In klinischen Studien trat eine Hyperglykämie (Glucose im Blut > 13,9 mmol/l) bei 14 % (98) der 680 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Ereignisse mit Hyperglykämie traten bei 2,2 % der Patienten auf, 7 % der Patienten entwickelten eine schwere Hyperglykämie (Grad 3–4) und bei 0,3 % der Patienten traten tödliche Ereignisse auf, je ein Ereignis mit Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose. Die Inzidenz von Hyperglykämien des Grades 3–4 stieg durchweg

bei Patienten mit höherem Body-Mass-Index und bei Patienten mit höherem Ausgangs-HbA1c. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperglykämie betrug 0,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 20,3).

In der klinischen Studie EV-201 (n = 214) hatten zum Zeitpunkt der letzten Auswertung 61 % der Patienten eine vollständige Wiederherstellung und 19 % der Patienten eine teilweise Verbesserung (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere Neuropathie

In klinischen Studien trat eine periphere Neuropathie bei 52 % (352) der 680 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei 4 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3–4) periphere Neuropathie einschließlich sensorischer und motorischer Ereignisse auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad ≥ 2 betrug 4,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 15,8).

In der klinischen Studie EV-201 (n = 214) hatten zum Zeitpunkt der letzten Auswertung 19 % der Patienten eine vollständige Wiederherstellung und 39 % der Patienten eine teilweise Verbesserung (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

In klinischen Studien trat während der Behandlung mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg bei 30 % der Patienten trockenes Auge auf. Die Behandlung wurde aufgrund von trockenem Auge bei 1,3 % der Patienten unterbrochen und bei 0,1 % der Patienten dauerhaft abgebrochen. Nur bei 3 Patienten (0,4 %) trat ein schweres trockenes Auge (Grad 3) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des trockenen Auges betrug 1,7 Monate (Bereich: 0 bis 19,1 Monate) (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: <http://www.pei.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosis mit Enfortumab Vedotin. Im Falle einer Überdosis soll der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3,6 Tagen (ADC) und 2,6 Tagen (MMAE) durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FX13

Wirkmechanismus

Enfortumab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody drug conjugate*, ADC), das auf Nectin-4 abzielt, ein Adhäsionsprotein, das sich auf der Oberfläche von Urothelkarzinomzellen befindet. Es besteht aus einem vollständig humanen IgG1-kappa-Antikörper, der über einen Protease-spaltbaren Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-Linker mit der Mikrotubuli-hemmenden Substanz MMAE konjugiert ist. Nicht-klinische Daten deuten darauf hin, dass die antineoplastische Aktivität von Enfortumab Vedotin auf die Bindung des ADC an Nectin-4-exprimierende Zellen, gefolgt von der Internalisierung des ADC-Nectin-4-Komplexes und der Freisetzung von MMAE durch proteolytische Spaltung, zurückzuführen ist. Die Freisetzung von MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle und führt in der Folge zum Zellzyklus-Stillstand und zum apoptotischen Zelltod. MMAE, das von Enfortumab-Vedotin-Zielzellen freigesetzt wird, kann in nahegelegene, schwach Nectin-4-exprimierende Zellen diffundieren, was zu einem zytotoxischen Zelltod führt.

Herz-Elektrophysiologie

Ausweislich der EKG-Daten aus einer Studie an Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zeigte Enfortumab Vedotin in der empfohlenen Dosis von 1,25 mg/kg keinerlei klinisch relevante Verlängerung des mittleren QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Metastasierendes Urothelkarzinom

EV-301

Die Wirksamkeit von Padcev wurde in der Studie EV-301 untersucht, einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie, die 608 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom einschloss, die zuvor mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem *Programmed Death Receptor-1* (PD-1)- oder *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1)-Inhibitor behandelt wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Sekundäre Endpunkte

schlossen das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) und die objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) ein [PFS und ORR wurden durch die Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST v1.1 bewertet]. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus oder eine der folgenden Chemotherapien nach Ermessen des Prüfarztes: Docetaxel 75 mg/m² (38 %), Paclitaxel 175 mg/m² (36 %) oder Vinflunin 320 mg/m² (25 %) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie aktive Metastasen des Zentralnervensystems, eine anhaltende sensorische oder motorische Neuropathie \geq Grad 2, eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV 1 oder 2) in der Vorgeschichte, eine aktive Hepatitis B oder C oder einen unkontrollierten Diabetes, definiert als HbA1c \geq 8 % oder HbA1c \geq 7 % mit begleitenden Diabetes-Symptomen, hatten.

Das mediane Alter betrug 68 Jahre (Bereich: 30 bis 88 Jahre), 77 % waren männlich, und die meisten Patienten waren weiß (52 %) oder asiatisch (33 %). Alle Patienten hatten zu Beginn einen *Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status* von 0 (40 %) oder 1 (60 %). Fünfundneunzig Prozent (95 %) der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung und 5 % eine lokal fortgeschrittene Erkrankung. Achtzig Prozent der Patienten hatten viszerale Metastasen, darunter 31 % mit Lebermetastasen. Sechundsiebzig Prozent der Patienten hatten ein histologisch bestätigtes Urothelkarzinom/Übergangszellkarzinom (*transitional cell carcinoma*, TCC), 14 % einen gemischten Zelltyp und etwa 10 % hatten andere histologische Varianten. Insgesamt 76 (13 %) Patienten hatten \geq 3 Linien einer vorherigen systemischen Therapie erhalten. Zweiundfünfzig Prozent (314) der Patienten hatten einen vorherigen PD-1-Inhibitor, 47 % (284) hatten einen vorherigen PD-L1-Inhibitor und weitere 1 % (9) der Patienten hatten sowohl PD-1- als auch PD-L1-Inhibitoren erhalten. Nur 18 % (111) der Patienten hatten ein Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Dreiundsechzig Prozent (383) der Patienten hatten zuvor eine Cisplatin-basierte Therapie erhalten, 26 % (159) hatten zuvor eine Carboplatin-basierte Therapie erhalten und weitere 11 % (65) hatten sowohl eine Cisplatin- als auch eine Carboplatin-basierte Therapie erhalten.

Tabelle 4 fasst die Wirksamkeitsergebnisse für die Studie EV-301, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,1 Monaten (95 %-KI: 10,6 bis 11,6), zusammen.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Enfortumab Vedotin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Urothelkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse in EV-301

Endpunkt	Padcev n = 301	Chemotherapie n = 307
Gesamtüberleben		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	134 (44,5)	167 (54,4)
Median in Monaten (95 %-KI)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,702 (0,556; 0,886)	
1-seitiger p-Wert	0,00142*	
Progressionsfreies Überleben†		
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen	201 (66,8)	231 (75,2)
Median in Monaten (95 %-KI)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,615 (0,505; 0,748)	
1-seitiger p-Wert	< 0,00001‡	
Objektive Ansprechrates (complete response [CR] + partial response [PR])†		
ORR (%) (95 %-KI)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
1-seitiger p-Wert	< 0,001§	
Vollständige Ansprechrates (%)	4,9	2,7
Partielle Ansprechrates (%)	35,8	15,2
Dauer des Ansprechens bei Respondern		
Median in Monaten (95 %-KI)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

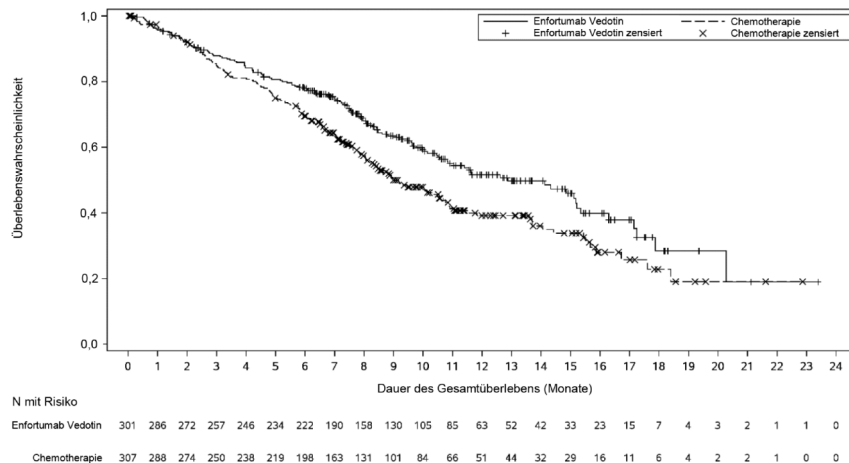
* vorab definierte Wirksamkeitsgrenze = 0,00679; 1-seitig (adjustiert um beobachtete Todesfälle von 301)

† evaluiert durch Beurteilung des Prüfarztes unter Verwendung von RECIST v1.1

‡ vorab definierte Wirksamkeitsgrenze = 0,02189; 1-seitig (adjustiert um beobachtete PFS1-Ereignisse von 432)

§ vorab definierte Wirksamkeitsgrenze = 0,025; 1-seitig (adjustiert um 100 % Informationsanteil)

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die mittlere Schätzung des Steady-State-Verteilungsvolumens von ADC betrug 12,8 l nach Verabreichung von 1,25 mg/kg Enfortumab Vedotin. *In vitro* reichte die Bindung von MMAE an menschliche Plasmaproteine von 68 % bis 82 %. Es ist unwahrscheinlich, dass MMAE stark proteingebundene Arzneimittel verdrängt oder von diesen verdrängt wird. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass MMAE ein Substrat von P-gp ist.

Biotransformation

Ein kleiner Teil des aus Enfortumab Vedotin freigesetzten MMAE wird metabolisiert. *In vitro*-Daten weisen darauf hin, dass der Metabolismus von MMAE hauptsächlich mittels Oxidation durch CYP3A4 erfolgt.

Elimination

Die mittlere Clearance von ADC bzw. unkonjugiertem MMAE bei Patienten betrug 0,11 l/h bzw. 2,11 l/h. Die ADC-Elimination zeigte einen multi-exponentiellen Abfall mit einer Halbwertszeit von 3,6 Tagen. Die Elimination von MMAE schien durch seine Freisetzungsrates aus Enfortumab Vedotin begrenzt zu sein. Die MMAE-Elimination zeigte einen multi-exponentiellen Abfall mit einer Halbwertszeit von 2,6 Tagen.

Ausscheidung

Die Ausscheidung von MMAE erfolgt hauptsächlich mit den Fäzes und zu einem geringeren Anteil mit dem Urin. Nach einer Einzeldosis eines anderen ADC, das MMAE enthielt, wurden über einen Zeitraum von 1 Woche ca. 24 % des insgesamt verabreicht-

ten MMAE in Fäzes und Urin als unverändertes MMAE wiedergefunden. Der Großteil des wiedergefundenen MMAE wurde mit den Fäzes ausgeschieden (72 %). Ein ähnliches Ausscheidungsprofil wird für MMAE nach Verabreichung von Enfortumab Vedotin erwartet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Alter [Bereich: 24 bis 90 Jahre; 60 % (450/748) > 65 Jahre, 19 % (143/748) > 75 Jahre] keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Enfortumab Vedotin hat.

Ethnische Herkunft und Geschlecht

Basierend auf der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse haben ethnische Herkunft [69 % (519/748) Weiß, 21 % (158/748) Asiatisch, 1 % (10/748) Schwarz und 8 % (61/748) Andere oder unbekannt] und Geschlecht [73 % (544/748) männlich] keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Enfortumab Vedotin.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von ADC und unkonjugiertem MMAE wurde nach der Verabreichung von 1,25 mg/kg Enfortumab Vedotin an Patienten mit leichter (KrCL > 60–90 ml/min; n = 272), moderater (KrCL 30–60 ml/min; n = 315) und schwerer (KrCL 15–< 30 ml/min; n = 25) Nierenfunktionsstörung untersucht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der AUC-Exposition von ADC oder unkonjugiertem MMAE bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (KrCL < 15 ml/min) wurde Enfortumab Vedotin nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse unter Verwendung von Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom wurden keine signifikanten Unterschiede in der ADC-Exposition und ein 37%iger Anstieg der AUC für unkonjugiertes MMAE bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin von 1 bis $1,5 \times$ ULN und beliebiger AST-Wert oder Gesamtbilirubin \leq ULN und AST > ULN, n = 65) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion beobachtet. Enfortumab Vedotin wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (n = 3) untersucht und wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Die Auswirkungen einer moderaten oder schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > $1,5 \times$ ULN und beliebiger AST-Wert) oder einer Lebertransplantation auf die Pharmakokinetik von ADC oder unkonjugiertem MMAE sind nicht bekannt.

Physiologisch-basierte pharmakokinetische Modellierungsvorhersagen

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin mit Ketoconazol (einem kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Inhibitor) wird voraussichtlich die C_{max} des unkonjugierten

MMAE und die AUC-Exposition in geringem Maße erhöhen, wobei sich die ADC-Exposition nicht ändert.

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin mit Rifampicin (einem kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktor) wird voraussichtlich die C_{max} des unkonjugierten MMAE und die AUC-Exposition mit moderatem Effekt senken, ohne dass sich die ADC-Exposition ändert. Die volle Auswirkung von Rifampicin auf die C_{max} des MMAE wird im PBPK-Modell möglicherweise unterschätzt.

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin wird die Exposition gegenüber Midazolam (ein empfindliches CYP3A-Substrat) voraussichtlich nicht beeinflussen. *In vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen deuten darauf hin, dass MMAE CYP3A4/5, nicht aber andere CYP450-Isoformen hemmt. MMAE induzierte keine wichtigen CYP450-Enzyme in menschlichen Hepatozyten.

In vitro-Studien

In vitro-Studien deuten darauf hin, dass MMAE ein Substrat und kein Inhibitor des Efflux-Transporters P-gp ist. *In vitro*-Studien ergaben, dass MMAE kein Substrat für das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP), das Multidrug-Resistenz-assoziierte Protein 2 (MRP2), das organische Anionen transportierende Polypeptid 1B1 oder 1B3 (OATP1B1 oder OATP1B3), den organischen Kationentransporter 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2) oder den organischen Anionentransporter 1 oder 3 (OAT1 oder OAT3) ist. MMAE zeigte keine Inhibition der Gallensalzexportpumpe (*bile salt export pump*, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 oder OATP1B3 in klinisch relevanten Konzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizitätsstudien zeigten, dass MMAE kein erkennbares genotoxisches Potenzial in einem Rückmutationstest in Bakterien (Ames-Test) oder in einem L5178Y TK+/-Maus-Lymphom-Mutationsassay hatte. MMAE induzierte Chromosomenaberrationen im Mikronukleustest bei Ratten, was mit der pharmakologischen Wirkung von Mikrotubuli-hemmenden Substanzen vereinbar ist.

Hautläsionen wurden in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten (4-wöchig und 13-wöchig) und an Affen (4-wöchig) festgestellt. Die Hautveränderungen waren am Ende einer 6-wöchigen Erholungsphase vollständig reversibel.

Die in den klinischen Studien berichtete Hyperglykämie war sowohl in den Toxizitätsstudien an Ratten als auch an Affen nicht vorhanden und es gab keine histopathologischen Befunde in der Bauchspeicheldrüse der beiden Spezies.

Fetale Toxizität (reduzierte Wurfgröße oder vollständiger Wurfverlust) wurde festgestellt; die Abnahme der Wurfgröße spiegelte sich in einer Zunahme von frühen Resorptionen wider. Das mittlere fetale Körpergewicht der überlebenden Feten in der Dosisstufe 2 mg/kg war im Vergleich zur Kontrolle reduziert.

Enfortumab-Vedotin-assoziierte fetale Skelettvariationen wurden als Entwicklungsverzögerungen angesehen. Eine Dosis von 2 mg/kg (eine etwa ähnliche Exposition wie bei der empfohlenen Dosis beim Menschen) hatte mütterliche Toxizität, embryo-fetale Letalität sowie strukturelle Fehlbildungen, die Gastroschisis, Malrotation des Hinterlaufs, Fehlen des Vorderfußes, Malposition innerer Organe und fusionierten Halswirbelbogen umfassten, zur Folge. Zusätzlich wurden Skelettanomalien (asymmetrische, fusionierte, unvollständig verknöcherte und fehlgeformte Sternebrae, fehlgeformter Halswirbelbogen und einseitige Verknöcherung der Brustwirbelkörper) sowie ein verringertes fetales Körpergewicht beobachtet.

Hodentoxizität, die nur bei Ratten beobachtet wurde, war am Ende einer 24-wöchigen Erholungsphase teilweise revertiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Aus mikrobiologischer Sicht soll die Lösung nach der Rekonstitution aus der/den Durchstechflasche(n) sofort in den Infusionsbeutel gegeben werden. Wenn die rekonstituierten Durchstechflaschen nicht sofort verwendet werden, liegen die Dauer und Bedingungen ihrer Aufbewahrung bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen regulär nicht länger als 24 Stunden unter Kühlung bei 2 °C bis 8 °C. Nicht einfrieren.

Verdünnte Dosierlösung im Infusionsbeutel

Aus mikrobiologischer Sicht soll die Lösung nach der Verdünnung im Infusionsbeutel dem Patienten sofort verabreicht werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der verdünnten Lösung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen regulär nicht länger als 16 Stunden unter Kühlung bei 2 °C bis 8 °C, einschließlich der Infusionszeit. Nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Durchstechflasche

10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit grauem Brombutyl-Gummistopfen, 20-mm-Aluminiumdichtung mit grünem Ring und grünem Schnappdeckel. Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in der Durchstechflasche

10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit grauem Brombutyl-Gummistopfen, 20-mm-Aluminiumdichtung mit silbernem Ring und gelbem Schnappdeckel. Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung

Rekonstitution in Einzeldosis-Durchstechflasche

1. Befolgen Sie die Verfahren zur ordnungsgemäßen Handhabung und Beseitigung von antineoplastischen Arzneimitteln.
2. Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik für die Rekonstitution und Zubereitung von Dosierlösungen.
3. Berechnen Sie die empfohlene Dosis basierend auf dem Gewicht des Patienten, um die Anzahl und Stärke (20 mg oder 30 mg) der benötigten Durchstechflaschen zu bestimmen.
4. Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche wie folgt und richten Sie den Fluss des sterilen Wassers für Injektionszwecke möglichst an den Wänden der Durchstechflasche entlang und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver:
 - a. 20-mg-Durchstechflasche: Geben Sie 2,3 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzu, um 10 mg/ml Enfortumab Vedotin zu erhalten.
 - b. 30-mg-Durchstechflasche: Geben Sie 3,3 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzu, um 10 mg/ml Enfortumab Vedotin zu erhalten.
5. Jede Durchstechflasche langsam schwenken, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Lassen Sie die rekonstituierte(n) Durchstechflasche(n) mindestens 1 Minute lang stehen, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflasche nicht schütteln.
6. Untersuchen Sie die Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung soll klar bis leicht opaleszierend, farblos bis hellgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwerfen Sie alle Durchstechflaschen mit sichtbaren Partikeln oder Verfärbungen.

Verdünnung im Infusionsbeutel

7. Entnehmen Sie die berechnete Dosismenge der rekonstituierten Lösung aus der/ den Durchstechflasche(n) und füllen Sie sie in einen Infusionsbeutel um.
8. Verdünnen Sie Enfortumab Vedotin mit einer der folgenden Injektionslösungen: Dextrose 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat. Die Größe des Infusionsbeutels soll so be-

messen sein, dass genügend Lösungsmittel vorhanden ist, um eine Endkonzentration von 0,3 mg/ml bis 4 mg/ml Enfortumab Vedotin zu erreichen.

Die verdünnte Dosierlösung von Enfortumab Vedotin ist kompatibel mit i. v. Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Ethylvinylacetat oder Polyolefin wie z. B. Polypropylen (PP), mit i. v. Infusionsflaschen aus Polyethylen (PE) oder Glykol-modifiziertem Polyethylenterephthalat und mit Infusionssets bestehend aus PVC mit entweder Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Tris(2-ethylhexyl)trimellitat (TOTM) als Weichmacher oder PE und mit Filtermembranen (Porengröße: 0,2–1,2 µm) aus Polyethersulfon, Polyvinylidendifluorid oder Cellulosemischestern.

9. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umschwenken. Schütteln Sie den Beutel nicht.
10. Unterziehen Sie den Infusionsbeutel vor der Verwendung einer Sichtprüfung auf Partikel oder Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung soll klar bis leicht opaleszierend, farblos bis hellgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwenden Sie den Infusionsbeutel nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind.
11. Verwerfen Sie alle nicht verwendeten Reste in der Einzeldosis-Durchstechflasche.

Verabreichung

12. Verabreichen Sie die Infusion über 30 Minuten durch eine intravenöse Leitung. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen.
- Es wurden keine Inkompatibilitäten mit geschlossenen Transfersystemen für die rekonstituierte Lösung, die aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer (ABS), Acryl, Aktivkohle, Ethylen-Propylen-Dien-Monomer, Methacrylat-ABS, Polycarbonat, Polyisopren, Polyoxymethylen, PP, Silikon, Edelstahl oder thermoplastischem Elastomer bestehen, beobachtet.
13. Verabreichen Sie nicht gleichzeitig andere Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung.
 14. Es wird empfohlen, während der Verabreichung Inline-Filter oder Spritzenfilter (Porengröße: 0,2–1,2 µm, empfohlene Materialien: Polyethersulfon, Polyvinylidendifluorid, Cellulosemischester) zu verwenden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu>.

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:
Astellas Pharma GmbH
Ridlerstraße 57
80339 München
Tel.: +49(0)89 454401
Fax.: +49(0)89 45441329
E-Mail: info.de@astellas.com

13. WEITERE ANGABEN

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu Padcev ist unter <https://www.astellas.com/de/ueber-astellas/services/schulungsmaterial> und <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html> abrufbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt