

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Padcev 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Padcev 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Padcev 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Fjala waħda ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 20 mg enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Fjala waħda ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 30 mg enfortumab vedotin.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 10 mg ta' enfortumab vedotin.

Enfortumab vedotin huwa magħmul minn antikorp kappa IgG1 kompletament uman, konjugat ma' monomethyl auristatin E, aġent li jfixkel il-mikrotubuli (*microtubule-disrupting agent monomethyl auristatin E*, MMAE) permezz ta' *maleimidocaproyl valine-citrulline linker* li jista' jinqasam minn proteaži (*protease-cleavable*).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lijoofilizzat abjad għal kważi abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Padcev bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer urotelġali avvanzat lokalment jew metastatiku li qabel irċewew kimoterapija li fiha l-platinu u inibitur ta' *programmed death receptor-1* jew *programmed death-ligand 1* (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinġhata

It-trattament b'Padcev għandu jinbeda u jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer. Kun żgur li hemm aċċess venuż tajjeb qabel ma jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Pozoloġija

Id-doża rakkomandata ta' enfortumab vedotin hija 1.25 mg/kg (sa massimu ta' 125 mg għal pazjenti ≥ 100 kg) mogħtija bħala infużjoni ġol-vina fi 30 minuta fil-Jiem 1, 8 u 15 ta' ċiklu ta' 28 jum sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Tabella 1. Tnaqqis rakkomandat għal fid-doża għal reazzjonijiet avversi

| | Livell tad-doża |
|----------------------------|------------------------|
| Doża tal-bidu | 1.25 mg/kg sa 125 mg |
| L-ewwel tnaqqis fid-doża | 1.0 mg/kg sa 100 mg |
| It-tieni tnaqqis fid-doża | 0.75 mg/kg sa 75 mg |
| It-tielet tnaqqis fid-doża | 0.5 mg/kg sa 50 mg |

Modifiki fid-Doża

Tabella 2. Interruzzjoni, tnaqqis u twaqqif tad-doża f'pazjenti b'kanċer uroteljali avanzat lokalmment jew metastatiku

| Reazzjoni Avversa | Severità* | Modifika fid-Doża* |
|--------------------------------|---|---|
| Reazzjonijiet tal-Ġilda | Suspett ta' sindrome Stevens-Johnson (SJS) jew nekrolizi epidermali tossika (<i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN) jew leżjonijiet bi nfafet kbar | <ul style="list-style-type: none">• Waqqaf minnufih u aghmel riferiment għal trattament speċjalizzat. |
| | Konferma ta' SJS jew TEN; Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti | Waqqaf b'mod permanenti. |
| | Aggravar ta' Grad 2 Grad 2 bid-deni Grad 3 | <ul style="list-style-type: none">• Waqqaf sa ma jintlaħaq Grad ≤ 1• Għandu jiġi kkunsidrat riferiment għal trattament speċjalizzat• Erġa' ibda bid-doża fl-istess livell jew ikkunsidra li tnaqqas id-doża b'livell wieħed (ara Tabella 1) |
| Iperglicemija | Glukożju fid-demmm >13.9 mmol/L (>250 mg/dL) | <ul style="list-style-type: none">• Waqqaf sakemm il-livell elevat tal-glukożju fid-demmm ikun tjiieb għal ≤ 13.9 mmol/L (≤ 250 mg/dL)• Erġa' ibda t-trattament b'doża fl-istess livell |

| | | |
|-------------------------------|--------|---|
| Newropatija Periferali | Grad 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf sa ma jintlaħaq Grad ≤ 1 • Mal-ewwel okkorrenza, erga' ibda t-trattament b'doħa fl-istess livell • F'kaħ ta' rikorrenza, waqqaf sa ma jintlaħaq Grad ≤ 1, imbagħad, erga' ibda t-trattament b'doħa mnaqqsa b'livell wieħed (ara Tabella 1) |
| | Grad 3 | Waqqaf b'mod permanenti. |

* It-tossiċità għet ikklassifikata skont Kriterji tan-National Cancer Institute (l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer) dwar Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) (Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi Verżjoni 5.0 (NCI-CTCAE v5.0)) fejn Grad 1 huwa ħafif, Grad 2 huwa moderat, Grad 3 huwa sever u Grad 4 huwa ta' periklu għall-ħajja

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doħa f'pazjenti ta' età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doħa f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif [tneħħija tal-kreatinina (CrCL) > 60 – 90 mL/min], moderat (CrCL 30 – 60 mL/min) jew sever (CrCL 15 – <30 mL/min). Enfortumab vedotin ma ġiex evalwat f'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju (CrCL < 15 mL/min) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doħa f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif [bilirubina totali ta' 1 sa $1.5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (*upper limit of normal*, ULN) u kwalunkwe AST, jew bilirubina totali \leq ULN u AST $>$ ULN]. Enfortumab vedotin ġie evalwat biss f'numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' enfortumab vedotin fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' kanċer uroteljali avvanzat lokalment jew metastatiku.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Padcev huwa għal użu għal ġol-vini. Id-doża rakkomandata għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina fi 30 minuta. Enfortumab vedotin m'għandux jingħata bħala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet tal-Ġilda

Hemm assoċjazzjoni bejn reazzjonijiet tal-ġilda u enfortumab vedotin b'riżultat tal-irbit ta' enfortumab vedotin ma' Nectin-4 espressi fil-ġilda. Deni jew sintomi li jixbhu lill-influenza jistgħu jkunu l-ewwel sinjal ta' reazzjoni severa tal-ġilda, u l-pazjenti għandhom jiġu osservati, jekk dan iseħħ.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda ħfief għal moderati, prinċipalment raxx makulopapulari (ara sezzjoni 4.8). Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda, inklużi SJS u TEN, b'riżultat fatali seħħew ukoll f'pazjenti ttrattati b'enfortumab vedotin, prinċipalment matul l-ewwel ċiklu tat-trattament. Fi provi kliniċi, iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda kien ta' 0.6 xhur (firxa: 0.1 sa 6.4).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sa mill-ewwel ċiklu u matul it-trattament għal reazzjonijiet tal-ġilda. Trattament xieraq bħal kortikosteroidi topiċi u anti-istaminiċi jista' jiġi kkunsidrat għal reazzjonijiet tal-ġilda ħfief sa moderati. Għal suspett ta' SJS jew TEN, jew f'każ ta' bidu ta' lezjonijiet bi nfaċċ kbar, waqqaf it-trattament minnufih u aghmel riferiment għal trattament speċjalizzat; il-konferma istoloġika, inkluż konsiderazzjoni ta' bijopsiji multipli, hija kritika biex dawn jintgħarfu fi stadju bikri, għax id-dijanjożi u l-intervent jistgħu jtejjbu l-pronjożi. Waqqaf Padcev b'mod permanenti f'każ ta' konferma ta' SJS jew TEN, reazzjonijiet severi tal-ġilda ta' Grad 4 jew rikorrenti. Għal aggravament ta' Grad 2, Grad 2 bid-deni jew reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 3, it-trattament għandu jitwaqqaf sa ma jintlaħaq Grad ≤ 1 u għandu jiġi kkunsidrat riferiment għal trattament speċjalizzat. It-trattament għandu jerga' jinbeda bid-doża fl-istess livell jew jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża b'livell wieħed (ara sezzjoni 4.2).

Iperglicemija

Iperglicemija u ketoacidożi dijabetika (*diabetic ketoacidosis*, DKA), inklużi avvenimenti fatali, seħħew kemm f'pazjenti b'dijabete mellitus pre-eżistenti u f'pazjenti mingħajr din il-kundizzjoni, ittrattati b'enfortumab vedotin (ara sezzjoni 4.8). L-iperglicemija seħħet aktar ta' spiss f'pazjenti b'iperglicemija pre-eżistenti jew b'indici għoli tal-massa tal-ġisem ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Il-pazjenti b'HbA1c $\geq 8\%$ fil-linja bażi ġew esklużi mill-provi kliniċi. Il-livelli ta' glukozju fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati qabel id-dożaġġ u perjodikament matul il-kors tat-trattament kif indikat klinikament

f'pazjenti li għandhom, jew li huma f'riskju għal, dijabete mellitus jew iperglicemija. Jekk il-livell ta' glukożju fid-demmm jogħla għal >13.9 mmol/L (>250 mg/dL), Padcev għandu jitwaqqaf sakemm il-livell ta' glukożju fid-demmm ikun ≤ 13.9 mmol/L (≤ 250 mg/dL) u wiehed għandu jittratta kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Newropatija periferali

Sehhet newropatija periferali b'enfortumab vedotin, prinċipalment newropatija sensorja periferali, inklużi reazzjonijiet ta' Grad ≥ 3 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti b'newropatija periferali eżistenti minn qabel ≥ 2 kienu esklużi mill-provi kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' newropatija periferali għdida jew li tmur għall-aġħar minhabba li dawn il-pazjenti jistgħu jehtieġu dewmien, tnaqqis fid-doża jew twaqqif ta' enfortumab vedotin (ara Tabella 1). Padcev għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal newropatija periferali ta' Grad ≥ 3 (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi okulari

Disturbi okulari, prinċipalment għajnejn xotti, sehhew f'pazjenti ttrattati b'enfortumab vedotin (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal disturbi okulari. Ikkunsidra d-dmugh artifiċjali għall-profilassi ta' għajnejn xotti u riferiment għal evalwazzjoni oftalmologika jekk is-sintomi okulari ma jissolvux jew imorru għall-aġħar.

Estravażjoni fis-Sit tal-Infużjoni

Kienu osservati griehi fil-gilda u fit-tessut artab wara l-għoti ta' enfortumab vedotin meta sehhet estravażjoni (ara sezzjoni 4.8). Kun żgur li hemm aċċess venuż tajjeb qabel ma jinbada Padcev u mmonitorja għall-possibbiltà ta' estravażjoni fis-sit tal-infużjoni waqt l-għoti. Jekk issehħ estravażjoni, waqqaf l-infużjoni u mmonitorja l-pazjent għal reazzjonijiet avversi.

Tossiċità Embrijo-fetali u Kontraċezzjoni

In-nisa tqal għandhom jiġu infurmati dwar il-potenzjal ta' riskju għall-fetu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Nisa b'potenzjal riproduttiv għandhom jiġu avżati biex jagħmlu test tat-tqala matul is-7 ijiem ta' qabel jinbada t-ttrattament b'enfortumab vedotin, biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-ttrattament u għal mill-inqas 12-il xahar wara li jitwaqqaf it-ttrattament. Irġiel li qed jiġu ttrattati b'enfortumab vedotin jingħataw parir li ma jkollhomx tfal waqt it-ttrattament u għal sa 9 xhur wara l-aħħar doża ta' Padcev.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn prodotti mediċinali u enfortumab vedotin. L-għoti fl-istess hin ta' enfortumab vedotin u prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP3A4 (substrati), ma għandu l-ebda riskju klinikament rilevanti li jinduċi interazzjonijiet farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq enfortumab vedotin

Inibituri, substrati jew indutturi ta' CYP3A4

Abbażi ta' immudellar farmakokinetiku fuq bażi fiżjoloġika (*physiologically-based pharmacokinetic, PBPK*), l-użu konkomitanti ta' enfortumab vedotin ma' ketoconazole (inibitur ta' P-gp kif ukoll inibitur qawwi ta' CYP3A) huwa mistenni li jżid l-esponiment tas- C_{max} ta' MMAE mhux konjugat u tal-AUC sa ċertu ammont żgħir, mingħajr ebda bidla fl-esponiment tal-ADC. Hija rakkomandata l-kawtela f'każ ta' trattament konkomitanti ma' inibituri ta' CYP3A4. Pazjenti li jirċievu inibituri ta' CYP3A4 qawwjin (eż. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) għandhom jiġu monitorjati aktar mill-qrib għal sinjali ta' tossiċitajiet.

MMAE mhux konjugat mhuwiex mbassar li jbidel l-AUC ta' mediċini konkomitanti li huma substrati ta' CYP3A4 (eż. midazolam).

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St John's wort [*Hypericum perforatum*]) jistgħu jnaqqsu l-esponiment ta' MMAE mhux konjugat b'effett moderat (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal/ Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Huwa rakkomandat li f'nisa ta' potenzjal riproduttiv isir ittestjar għal tqala matul is-7 ijiem ta' qabel ma jinbeda t-trattament. Nisa ta' potenzjal riproduttiv għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 12-il xahar wara li jitwaqqaf it-trattament. Irġiel li qed jiġu ttrattati b'enfortumab vedotin jingħataw parir li ma jkollhomx tfal waqt it-trattament u għal sa 9 xhur wara l-aħħar doża ta' Padcev.

Tqala

Abbażi ta' sejbiet minn studji fl-annimali, Padcev jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. Studji fuq l-iżvilupp embrijo-fetali fil-firien nisa wrew li l-għoti ġol-vina ta' enfortumab vedotin irriżulta fi tnaqqis fin-numru ta' feti vijabbli, tnaqqis fid-daqs tal-boton, u zieda fir-riassorbimenti bikrija (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Padcev mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu johorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk enfortumab vedotin huwiex eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi li qed jiġu mredda' ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Padcev u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

Fil-firien, l-għoti ta' doża ripetuta ta' enfortumab vedotin, irriżulta f'tossiċità testikulari u jista' jbidel il-fertilità tar-raġel. Intwera li MMAE għandu proprjetajiet anewġenċi (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, irġiel li qed jiġu ttrattati b'dan il-prodott mediċinali jingħataw parir li jkollhom kampjuni tal-isperma

ffrizati u maħżuna qabel it-trattament. M’hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta’ Padcev fuq il-fertilità fil-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Padcev m’ghandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni b’enfortumab vedotin kienu alopeċja (48.8%), għeja (46.8%), tnaqqis fl-aptit (44.9%), newropatija sensorja periferali (38.7%), dijarea (37.6%), nawsja (36%), ħakk (33.4%), disġewżja (29.9%), anemija (26.5%), tnaqqis fil-piż (23.4%), raxx makulo-papulari (22.9%), ġilda xotta (21.6%), rimettar (18.4%), žieda f’aspartate aminotransferase (15.3%), iperglicemija, (13.1%), għajnejn xotti (12.8%), žieda f’alanine aminotransferase (12.1%) u raxx (10.4%).

L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu dijarea (2%) u iperglicemija (2%). Disgħa fl-mija tal-pazjenti waqqfu b’mod permanenti enfortumab vedotin għal reazzjonijiet avversi; l-iktar reazzjoni avversa komuni ($\geq 2\%$) li wasslet għal twaqqif tad-doża kienet newropatija sensorja periferali (4%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għal interruzzjoni tad-doża sehhew f’44% tal-pazjenti; l-iktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 2\%$) li wasslu għal interruzzjoni tad-doża kienu newropatija sensorja periferali (15%), għeja (7%), raxx makulo-papulari (4%), žieda f’aspartate aminotransferase (4%), žieda f’alanine aminotransferase (4%), anemija (3%), dijarea (3%) u iperglicemija (3%). Tletin fil-mija tal-pazjenti kienu jehtiegu tnaqqis fid-doża minħabba reazzjoni avversa; l-iktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 2\%$) li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu newropatija sensorja periferali (10%), għeja (5%), raxx makulo-papulari (4%) u tnaqqis fl-aptit (2%).

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Is-sigurtà ta’ enfortumab vedotin bħala monoterapija giet evalwata f’680 pazjent b’kanċer uroteljali avvanzat lokalment jew metastatiku li kienu qed jirċievu 1.25 mg/kg f’Jiem 1, 8 u 15 ta’ ċiklu ta’ 28 jum fi studji kliniċi (ara Tabella 3). Il-pazjenti kienu esposti għal enfortumab vedotin għal tul ta’ żmien medjan ta’ 4.7 xhur (medda: 0.3 sa 34.8 xhur).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma elenkati f’din is-sezzjoni skont il-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti kif ġej: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentat skont is-serjetà tagħhom b’dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi

| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | |
|---|--|
| Komuni ħafna | Anemija |
| Mhux magħruf ¹ | Newtrogenija, newtrogenija bid-deni, tnaqqis fl-għadd ta’ newtrofili |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni | |
| Komuni ħafna | Iperglicemija, tnaqqis fl-aptit |
| Disturbi fis-sistema nervuża | |

| | |
|---|--|
| Komuni hafna | Newropatija sensorja periferali, disġewżja |
| Komuni | Newropatija periferali, newropatija motorja periferali, newropatija sensorjali-motorja periferali, parestesija, ipoestesija, disturb fil-mixi, dgħufija muskolari |
| Mhux komuni | Polinewropatija demjelinanti, polinewropatija, newrotossicità, disfunzjoni motorja, disestesija, atrofiya tal-muskoli, newralġija, paralizi tan-nerv peroneali, telf tas-sensi, sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, sensazzjoni ta' ħruq |
| Disturbi fl-ġhajnejn | |
| Komuni hafna | Ġhajnejn xotti |
| Disturbi gastro-intestinali | |
| Komuni hafna | Dijarea, nawsja, rimettar |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | |
| Komuni hafna | Alopeċja, hakk, raxx, raxx makulo-papulari, ġilda xotta |
| Komuni | Eruzzjoni minhabba l-medicina, tqaxxir tal-ġilda, konguntivite, dermatite bulluża, nuffata, stomatite, sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantari, ekzema, eritema, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx papulari, raxx pruritu, raxx vesikulari |
| Mhux komuni | Dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, eritema multiforme, raxx esfoljattiv, pemfigojde, raxx makulovesikulari, dermatite, dermatite allergika, dermatite tal-kuntatt, intertrigo, irritazzjoni tal-ġilda, dermatite stasi, nuffata bid-demm |
| Mhux magħruf ¹ | Nekroliżi epidermali tossika, sindrome Stevens-Johnson, nekrozi epidermali, eksantema intertriginuża u flessurali simetrika relatata mal-medicina |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | |
| Komuni hafna | Għeja |
| Komuni | Estravazzjoni fis-sit tal-infuzjoni |
| Investigazzjonijiet | |
| Komuni hafna | Żieda fl-alanine aminotransferase, zieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fil-piż |

¹Abbażi ta' esperjenza globali ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Immunogenicità

Total ta' 590 pazjent ġew ittestjati għall-immunogenicità għal enfortumab vedotin 1.25 mg/kg; 15-il pazjent ġew ikkonfermati pożittivi fil-linja bażi għal antikorp kontra l-medicina (*anti-drug antibody*, ADA), u f'pazjenti li kienu negattivi fil-linja bażi (N=575), total ta' 16 (2.8%) kienu pożittivi wara l-linja bażi (13 temporanjament u 3 b'mod persistenti). Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti

b'antikorpi kontra Padcev, ma tista' tingibed l-ebda konklużjoni dwar effett potenzjali tal-immunogeniċità fuq l-effikaċja, is-sigurtà jew il-farmakokinetika.

Reazzjonijiet tal-Ġilda

Fi studji kliniċi, reazzjonijiet tal-ġilda sehhew f'55% (375) tas-680 pazjent ittrattati b'enfortumab vedotin 1.25 mg/kg. Reazzjonijiet tal-ġilda severi (Grad 3 jew 4) sehhew fi 13% (85) tal-pazjenti u l-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu jinkludu raxx makulo-papulari, raxx eritematuż, raxx jew eruzzjoni minhabba l-medicina. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda kien ta' 0.62 xhur (firxa: 0.1 sa 6.4 xhur). Sehhew diversi reazzjonijiet tal-ġilda serji f'3.8% (26) tal-pazjenti.

Fl-istudju kliniku EV-201 (N=214) fost il-pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet tal-ġilda, 75% kellhom fejqan komplut u 14% kellhom titjib parzjali (ara sezzjoni 4.4).

Iperglicemija

Fi studji kliniċi, iperglicemija (glukożju fid-demem >13.9 mmol/L) sehhet f'14% (98) tas-680 pazjent ittrattati b'enfortumab vedotin 1.25 mg/kg. Sehhew avvenimenti serji ta' iperglicemija f'2.2% tal-pazjenti, 7% tal-pazjenti żviluppaw iperglicemija severa (Grad 3-4) u 0.3% tal-pazjenti esperjenzaw avvenimenti fatali, avveniment wiehed kull wiehed ta' iperglicemija u ketoacidożi dijabetika. L-incidenza ta' iperglicemija ta' Grad 3-4 żdiedet b'mod konsistenti f'pazjenti b'indici tal-massa tal-ġisem ogħla u f'pazjenti b'livell ogħla ta' A1C (HbA1c) fl-emoglobina fil-linja bażi. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-iperiglicemija kien ta' 0.6 xhur (firxa: 0.1 sa 20.3).

Fl-istudju kliniku EV-201 (N=214) meta saret l-aħħar evalwazzjoni tagħhom, 61% tal-pazjenti kellhom fejqan komplut u 19% kellhom titjib parzjali (ara sezzjoni 4.4).

Newropatija Periferali

Fl-istudji kliniċi, sehhet newropatija periferali fi 52% (352) tas-680 pazjent ittrattati b'enfortumab vedotin 1.25 mg/kg. Erba' fil-mija tal-pazjenti esperjenzaw newropatija periferali severa (Grad 3-4) inklużi avvenimenti sensorji u motorji. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' Grad ≥ 2 kien ta' 4.6 xhur (firxa: 0.1 sa 15.8).

Fl-istudju kliniku EV-201 (N=214) meta saret l-aħħar evalwazzjoni tagħhom, 19% tal-pazjenti kellhom fejqan komplut u 39% tal-pazjenti kellhom titjib parzjali (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi Okulari

Fi studji kliniċi, 30% tal-pazjenti esperjenzaw għajnejn xotti matul it-trattament b'enfortumab vedotin 1.25 mg/kg. It-trattament ġie interrott f'1.3% tal-pazjenti u 0.1% tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'mod permanenti minhabba għajnejn xotti. Għajnejn xotti severi (Grad 3) sehhew biss fi 3 pazjenti (0.4%). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' għajnejn xotti kien 1.7 xhur (firxa: 0 sa 19.1-il xahar) (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva b'enfortumab vedotin. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi, u għandu jingħata trattament ta' appoġġ kif meħtieġ billi titqies half-life ta' 3.6 jiem (ADC) and 2.6 jiem (MMAE).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, antikorpi monoklonali, kodiċi ATC: L01FX13

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Enfortumab vedotin huwa konjugat ta' antikorp u mediċina (ADC, *antibody drug conjugate*) li jimmira n-Nectin-4, proteina ta' adeżjoni li tinsab fuq il-wiċċ taċ-ċelloli tal-kanċer uroteljali. Huwa magħmul minn antikorp kappa IgG1 kompletament uman, konjugat ma' MMAE, aġent li jfikkil il-mikrotubuli permezz ta' *linker* ta' maleimidocaproyl valine citrulline li jista' jinqasam minn proteaži. *Data* mhux klinika tissuggerixxi li l-attività ta' enfortumab vedotin kontra l-kanċer hija dovuta għall-irbit tal-ADC maċ-ċelloli li jesprimu Nectin-4, segwit mill-internalizzazzjoni tal-kumpless ADC-Nectin-4, u r-rilaxx ta' MMAE permezz ta' qsim proteolitiku. Ir-rilaxx ta' MMAE jfikkil in-netwerk tal-mikrotubuli ġewwa ċ-ċellola, u sussegwentement jinduċi t-twaqqif taċ-ċiklu taċ-ċellola u l-mewt apoptotiku taċ-ċellola. MMAE rilaxxat miċ-ċelloli mmirati minn enfortumab vedotin jista' jinfirex fiċ-ċelloli fil-viċinat li jesprimu livelli baxxi ta' Nectin-4 u jirriżulta fil-mewt ċitotossiku taċ-ċelloli.

Elettrofizjologija Kardijaka

Fid-doża rakkomandata ta' 1.25 mg/kg, enfortumab vedotin ma tawwalx l-intervall QTc medju sa kwalunkwe punt klinikament rilevanti abbażi ta' *data* tal-ECG minn studju f'pazjenti b'kanċer uroteljali avanzat

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer Uroteljali Metastatiku

EV-301

L-effikaċja ta' Padcev giet evalwata fl-istudju EV-301, studju *open-label*, ta' fazi 3, multiċentriku, fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali, li rreġistra 608 pazjent b'kanċer uroteljali lokali avanzat jew metastatiku li qabel irċewew kimoterapija li fiha l-platinu u programmed death receptor-1 (PD-1) jew programmed death ligand 1 (PD-L1). Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kien Sopravivenza Totali (*Overall Survival, OS*) u l-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu s-Sopravivenza Ħielsa mill-Progressjoni (*Progression Free Survival, PFS*) u r-Rata ta' Rispons Objettiv (*Objective Response*

Rate, ORR) [il-PFS u l-ORR ġew evalwati permezz ta' evalwazzjoni mill-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1]. Il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali 1:1 biex jirċievu jew enfortumab vedotin 1.25 mg/kg f'Jiem 1, 8 u 15 ta' ċiklu ta' 28 jum, jew waħda mill-kimoterapiji li ġejjin kif deciż mill-investigatur: docetaxel 75 mg/m² (38%), paclitaxel 175 mg/m² (36%) jew vinflunine 320 mg/m² (25%) f'Jum 1 ta' ċiklu ta' 21 jum.

Il-pazjenti ġew esklużi mill-istudju jekk kellhom metastasi attiva fis-CNS, newropatija sensorja jew motorja kontinwa ta' ≥ Grad 2, storja magħrufa ta' infezzjoni b'virus ta' immunodeficijenza umana (*human immunodeficiency virus*, HIV) (HIV 1 jew 2), Epatite B jew C attiva, jew dijabete mhux ikkontrollata definita bħala HbA1c ≥8% jew HbA1c ≥7% b'sintomi assoċjati mad-dijabete.

L-età medjana kienet ta' 68 sena (medda: 30 sa 88 sena), 77% kienu rġiel, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Bojod (52%) jew Asjatiċi (33%). Fil-linja bażi, il-pazjenti kollha kellhom status ta' prestazzjoni skont il-Grupp ta' Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant ta' 0 (40%) jew 1 (60%). Ħamsa u disgħin fil-mija (95%) tal-pazjenti kellhom mard metastatiku u 5% kellhom mard lokalment avanzat. Tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi vixxerali inkluż 31% b'metastasi fil-fwied. Sitta u sebgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom istoloġija ta' karċinoma uroteljali/karċinoma taċ-ċelloli tranzizzjonali (transitional cell carcinoma, TCC), 14% kellhom karċinoma uroteljali mħallta ma' istoloġija taċ-ċelloli oħra u madwar 10% kellhom varjanti istoloġiċi oħra. Total ta' 76 (13%) tal-pazjenti kienu rċevew ≥3 linji ta' terapija sistemika minn qabel. Tnejn u ħamsin fil-mija (314) tal-pazjenti kienu rċevew inibitur PD-1 minn qabel, 47% (284) kienu rċevew inibitur PD-L1 minn qabel, u 1% oħra tal-pazjenti (9) kienu rċevew kemm inibituri PD-1 kif ukoll PD-L1. 18% biss (111) tal-pazjenti kellhom rispons għal terapija minn qabel b'inibitur PD-1 jew PD-L1. Tlieta u sittin fil-mija (383) tal-pazjenti kienu rċevew korsijiet ta' terapija minn qabel ibbażati fuq cisplatin, 26% (159) kienu rċevew korsijiet ta' terapija minn qabel ibbażati fuq carboplatin, u 11% oħra (65) kienu rċevew kemm korsijiet ta' terapija bbażati fuq cisplatin kif ukoll fuq carboplatin.

Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-rizultati tal-effikaċja għall-istudju EV-301, wara żmien ta' segwitu medjan ta' 11.1-il xahar (95% CI: 10.6 sa 11.6).

Tabella 4. Rizultati tal-effikaċja f'EV-301

| Punt tat-tmiem | Padcev N= 301 | Kimoterapija N= 307 |
|--|--------------------------|--------------------------------|
| Sopravivenza Totali | | |
| Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti | 134 (44.5) | 167 (54.4) |
| Medjan f'xhur (95% CI) | 12.9 (10.6, 15.2) | 9.0 (8.1, 10.7) |
| Proporzjon ta' periklu (95% CI) | 0.702 (0.556, 0.886) | |
| Valur p fuq naħa waħda | 0.00142* | |
| Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni[†] | | |
| Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti | 201 (66.8) | 231 (75.2) |
| Medjan f'xhur (95% CI) | 5.6 (5.3, 5.8) | 3.7 (3.5, 3.9) |
| Proporzjon ta' periklu (95% CI) | 0.615 (0.505, 0.748) | |
| Valur p fuq naħa waħda | <0.00001 [‡] | |
| Rata ta' Rispons Objettiv (CR + PR)[†] | | |
| ORR (%) (95% CI) | 40.6 (35.0, 46.5) | 17.9 (13.7, 22.8) |

| | | |
|--|---------------------|----------------|
| Valur p fuq naħa waħda | <0.001 [§] | |
| Rata ta' rispons komplet (%) | 4.9 | 2.7 |
| Rata ta' rispons parzjali (%) | 35.8 | 15.2 |
| Tul tar-Rispons għal dawk li rrispondew | | |
| Medjan f' xhur (95% CI) | 7.4 (5.6, 9.5) | 8.1 (5.7, 9.6) |

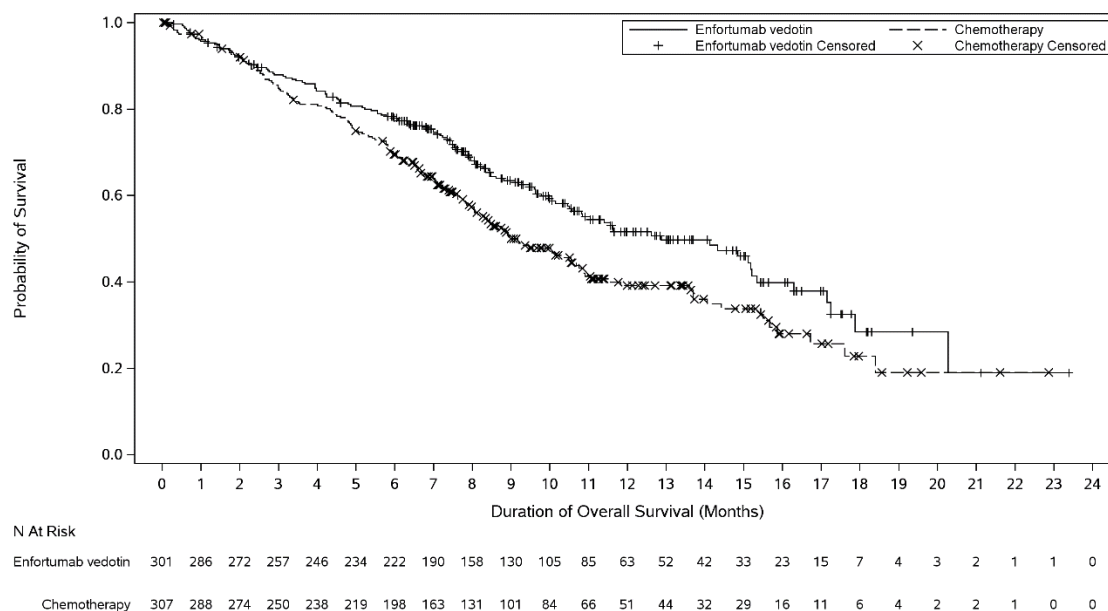
* konfini tal-effikaċja determinata minn qabel = 0.00679, fuq naħa waħda (aġġustata bl-imwiet osservati ta' 301)

†evalwat minn evalwazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1

‡konfini tal-effikaċja determinata minn qabel = 0.02189, fuq naħa waħda (aġġustata bl-avvenimenti osservati ta' PFS1 ta' 432)

§konfini tal-effikaċja determinata minn qabel = 0.025, fuq naħa waħda (aġġustata bil-frazzjoni tal-informazzjoni ta' 100%)

Figura 1. Plott Kaplan Meier ta' sopravivenza totali



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-risultati tal-istudji b' enfortumab vedotin f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer uroteljali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

L-istima medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' ADC kienet 12.8 L wara 1.25 mg/kg ta' enfortumab vedotin. *In vitro*, l-irbit ta' MMAE mal-proteini tal-plażma fil-bniedem varja minn 68% sa 82%. Mhux probabbli li MMAE jisposta jew jiġi spostat minn prodotti mediċinali marbuta ħafna mal-proteini. Studji *in vitro* jindikaw li MMAE huwa sottostrat ta' P-glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Frazzjoni żgħira ta' MMAE rilaxxat minn enfortumab vedotin hija metabolizzata. *Data in vitro* tindika li l-metabolizmu ta' MMAE jseħh primarjament permezz ta' ossidazzjoni minn CYP3A4.

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja tal-ADC u MMAE mhux konjugat fil-pazjenti kienet 0.11 L/h u 2.11 L/h, rispettivament. L-eliminazzjoni tal-ADC wriet tnaqqis multi-esponenzjali b'half-life ta' 3.6 jiem. L-eliminazzjoni tal-MMAE dehret li kienet limitata mir-rata ta' rilaxx tiegħu minn enfortumab vedotin. L-eliminazzjoni tal-MMAE wriet tnaqqis multi-esponenzjali b'half-life ta' 2.6 jiem.

Eskrezzjoni

L-eskrezzjoni ta' MMAE sseħh prinċipalment fl-ippurgar bi proporzjon iżgħar fl-awrina. Wara doża waħda ta' ADC ieħor li kien fih MMAE, madwar 24% tal-MMAE totali mogħti ġie rkuprat fl-ippurgar u fl-awrina bħala MMAE mhux mibdul fuq perjodu ta' ġimgħa. Il-biċċa l-kbira tal-MMAE rkuprat ġie eliminat fl-ippurgar (72%). Huwa mistenni profil ta' eskrezzjoni simili għal MMAE wara l-ġhoti ta' enfortumab vedotin.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-età [firxa: 24 sa 90 sena; 60% (450/748) >65 sena, 19% (143/748) >75 sena] m'għandhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' enfortumab vedotin.

Razza u sess

Abbażi ta' analizi farmakokinetika f'popolazzjoni ta' pazjenti, ir-razza [69% (519/748) Bojod, 21% (158/748) Asjatiċi, 1% (10/748) Suwed u 8% (61/748) oħrajn jew mhux magħrufa] u s-sess [73% (544/748) irġiel] m'għandhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' enfortumab vedotin.

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika ta' ADC u MMAE mhux konjugat ġiet evalwata wara l-ġhoti ta' 1.25 mg/kg ta' enfortumab vedotin lil pazjenti b'indeboliment renali ħafif (CrCL >60–90 mL/min; N=272), moderat (CrCL 30–60 mL/min; N=315) u sever (CrCL 15–<30 mL/min; N=25). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sinifikanti fl-esponiment tal-AUC tal-ADC jew MMAE mhux konjugat f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Enfortumab vedotin ma ġiex evalwat f'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju (CrCL < 15 mL/min).

Indeboliment epatiku

Abbażi ta' analizi farmakokinetika f'popolazzjoni ta' pazjenti bl-użu ta' *data* minn studji kliniċi f'pazjenti b'UC metastatiku, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fl-esponiment tal-ADC u

żieda ta' 37% fl-AUC ta' MMAE mhux konjugat kienet osservata f' pazjenti b' indeboliment epatiku hafif (bilirubina totali ta' 1 sa $1.5 \times \text{ULN}$ u kwalunkwe AST, jew bilirubina totali $\leq \text{ULN}$ u $\text{AST} > \text{ULN}$, N=65) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni epatika normali. Enfortumab vedotin gie studjat biss f' numru limitat ta' pazjenti b' indeboliment epatiku moderat (N=3) u ma gie evalwat f' pazjenti b' indeboliment epatiku sever. L-effett ta' indeboliment epatiku moderat jew sever (bilirubina totali $> 1.5 \times \text{ULN}$ u kwalunkwe AST) jew trapjant tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' ADC jew MMAE mhux konjugat mhuwiex magħruf.

Tbassir ta' mmudellar farmakokinetiku fuq bazi fiżjologika

L-użu konkomitanti ta' enfortumab vedotin ma' ketoconazole (inibitur ta' P-gp kif ukoll inibitur qawwi ta' CYP3A) huwa mistenni li jżid l-esponiment tas- C_{max} ta' MMAE mhux konjugat u tal-AUC sa ċertu ammont żgħir, mingħajr ebda bidla fl-esponiment tal-ADC.

L-użu konkomitanti ta' enfortumab vedotin ma' rifampin (induttur ta' P-gp kif ukoll induttur qawwi ta' CYP3A) huwa mistenni li jnaqqas l-esponiment tas- C_{max} ta' MMAE mhux konjugat u tal-AUC b' effett moderat, mingħajr ebda bidla fl-esponiment tal-ADC. L-impatt shih ta' rifampin fuq is- C_{max} tal-MMAE jista' ma jigix stmat biżżejjed fil-mudell PBPK.

L-użu konkomitanti ta' enfortumab vedotin huwa mistenni li ma jaffettwax l-esponiment ta' midazolam (sottostrat sensitiv ta' CYP3A). Studji *in vitro* li jużaw mikrosomi tal-fwied uman jindikaw li MMAE jinibixxi lil CYP3A4/5 iżda mhux lil isoformi oħra ta' CYP450. MMAE ma kkaġunax enzimi CYP450 maġġuri fl-epatoċiti tal-bniedem.

Studji in vitro

Studji *in vitro* jindikaw li MMAE huwa sottostrat u mhux inibitur tat-trasportatur tal-effluss P-glycoprotein (P-gp). Studji *in vitro* ddeterminaw li MMAE ma kienx sottostrat tal-proteina ta' reżistenza fil-kanċer tas-sider (*breast cancer resistance protein*, BCRP), proteina 2 assoċjata ma' reżistenza għal hafna prodotti mediċinali (*multidrug resistance-associated protein 2* MRP2), polypeptide 1B1 jew 1B3 li tittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1B1 jew OATP1B3), it-trasportatur tal-katjoni organiċi 2 (OCT2), jew it-trasportatur tal-anjoni organiċi 1 jew 3 (OAT1 jew OAT3). MMAE ma kienx inibitur tal-pompa għall-esportazzjoni tal-imluħa tal-bila (*bile salt export pump*, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, jew OATP1B3 f' konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti..

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji tal-ġenotossicità wrew li MMAE ma kellu l-ebda potenzjal ġenotossiku li seta' jintgħaraf f' test ta' mutazzjoni inversa fil-batterji (test ta' Ames) jew f' assaġġ ta' L5178Y TK+/-mutazzjoni ta' limfoma fil-ġrieden. L-MMAE induċa aberrazzjonijiet kromożomiċi fit-test tal-mikronukleu fil-firien li huwa konsistenti mal-azzjoni farmakoloġika ta' aġenti li jfixklu l-mikrotubuli.

Ġew innutati leżjonijiet fil-ġilda fi studji ta' dozi ripetuti fil-firien (4 u 13-il ġimgha) u fix-xadini (4 ġimghat). Il-bidliet fil-ġilda kienu kompletament reversibbli sat-tmiem ta' perjodu ta' rkupru ta' 6 ġimghat.

L-iperqliċemija rrapportata fl-istudji kliniċi ma kinitx preżenti kemm fl-istudji dwar it-tossiċità fil-firien kif ukoll fix-xadini u ma kien hemm l-ebda sejbiet istopatoloġiċi fil-frixa tal-ebda waħda mill-ispeċi.

Tossiċità fil-feti (naqqset id-daqs tal-boton telf sħiħ tal-boton) giet osservata u tnaqqis fid-daqs tal-boton kien rifless f'żieda fir-riassorbiment bikri. Il-piż medju tal-ġisem tal-fetu fil-feti li baqgħu ħajjin bid-doża fil-livell ta' 2 mg/kg kien inqas meta mqabbel mal-kontroll.

Il-varjazzjonijiet skeletriċi fil-fetu assoċjati ma' enfortumab vedotin kienu kkunsidrati bħala dewmien fl-iżvilupp. Doża ta' 2 mg/kg (bejn wieħed u ieħor simili għall-esponiment fid-doża rakkomandata fil-bniedem) wasslet għal effett tossiku fuq l-omm, tossiċità embrijo-fetali u malformazzjoni strutturali li tinkludi gastroskiżi, riġel ta' wara li jdur ħażin, nuqqas ta' sieq fuq quddiem, organi interni ppożizzjonati ħażin u arka ċervikali ffurmata ħażin. Barra minn hekk, kien hemm anomaliji skeletriċi (asimetriċi, fużjonijiet, ossifikazzjoni inkompleta, u sternebrae ffurmata ħażin, arka ċervikali ffurmata ħażin, u ossifikazzjoni unilaterali taċ-ċentra toraċika) u tnaqqis fil-piż tal-fetu.

Tossiċità testikulari osservata biss fil-firien, kienet parzjalment reversibbli sat-tmiem ta' perjodu ta' rkupru ta' 24 ġimgha.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Polysorbate 20

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fjala mhux miftuħa
3 snin.

Soluzzjoni rikostitwita fil-fjala

Minn perspettiva mikrobijoloġika, wara r-rikostituzzjonii, is-soluzzjoni mill-fjala(i) għandha tiżdied mal-borża tal-infużjoni immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu tal-fjali rikostitwiti huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Tagħmlux fil-friża.

Soluzzjoni għad-dożaġġ dilwita fil-borża tal-infużjoni

Minn perspettiva mikrobijoloġika, wara d-dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni, is-soluzzjoni dilwita fil-borża għandha tingħata lill-pazjent immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu tas-soluzzjoni għad-dożaġġ dilwita huma r-responsabbiltà tal-

utent u normalment ma jkunux itwal minn 16-il siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C inkluż il-ħin tal-infużjoni. Tagħmlux fil-friża.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Fjali mhux miftuħa

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fjala ta' Padcev ta' 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Fjala ta' 10 mL tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp griż tal-gomma bromobutyl, sigill tal-aluminju ta' 20 mm b'ċirku aħdar u għatu aħdar. Kull kartuna fiha fjala waħda.

Fjala ta' Padcev ta' 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Fjala ta' 10 mL tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp griż tal-gomma bromobutyl, sigill tal-aluminju ta' 20 mm b'ċirku tal-fidda u għatu isfar. Kull kartuna fiha fjala waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti

Rikostituzzjoni f' fjala ta' doża waħda

1. Segwi l-proċeduri għall-immaniġġjar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali għal kontra l-kanċer.
2. Uża teknika aseptika xierqa għar-rikostituzzjoni u l-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet tad-dożaġġ.
3. Ikkalkula d-doża rakkomandata bbażata fuq il-piż tal-pazjent biex tiddetermina n-numru u l-qawwa (20 mg jew 30 mg) tal-fjali meħtieġa.
4. Irrikostitwixxi kull fjala kif ġej u, jekk possibbli, mexxi n-nixxieġha ta' ilma sterili għal injezzjoni tul il-ħitan tal-fjala u mhux direttament fuq it-trab lijoofilizzat:
 - a. Fjala ta' 20 mg: Żid 2.3 mL ta' ilma sterili għal injezzjoni, li jirriżulta f' 10 mg/mL enfortumab vedotin.
 - b. Fjala ta' 30 mg: Żid 3.3 mL ta' ilma sterili għal injezzjoni, li jirriżulta f' 10 mg/mL enfortumab vedotin.
5. Dawwar kull fjala bil-mod sakemm il-kontenut jinħall kompletament. Ħalli l-fjala(i) rikostitwita/i toqgħod/joqogħdu għal mill-inqas minuta sakemm jitolqu l-bżieqaq. Thawwad il-fjala.
6. Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal xi frak u tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara għal kemxejn opalxenti, bla kulur għal isfar ċar u ħielsa minn frak viżibbli. Armi kwalunkwe fjala bi frak viżibbli jew bidla fil-kulur.

Dilwizzjoni fil-borża tal-infuzjoni

7. Iġbed mill-fjala(i) l-ammont tas-soluzzjoni rikostitwita kkalkulat skont id-doża u ttrasferixxi fil-borża tal-infuzjoni.
8. Enfortumab vedotin għandu jiġi dilwit b' dextrose 50 mg/mL (5%), sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Lactated Ringer. Id-daqs tal-borża tal-infuzjoni għandu jippermetti biżżejjed solvent biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 0.3 mg/mL sa 4 mg/mL enfortumab vedotin.

Is-soluzzjoni għad-dożagġ dilwita ta' enfortumab vedotin hija kumpatibbli mal-boroż tal-infuzjoni ġol-vini magħmula mill-polyvinyl chloride (PVC), ethylvinyl acetate, polyolefin bħal polypropylene (PP), jew fliexken IV magħmula mill-polyethylene (PE), polyethylene terephthalate glycol-modifikat, u settijiet tal-infuzjoni magħmula mill-PVC jew b' sustanza li żżid il-plastiċità (bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) or jew tris(2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM)), PE u bil-filtri tal-membrana (daqs tal-pori: 0.2-1.2 µm) magħmula minn polyethersulfone, polyvinylidene difluoride, jew esteri taċ-ċelluloża mħallta.

9. Hallat is-soluzzjoni dilwita permezz ta' inverżjoni ġentili. Thawwadx il-borża.
10. Spezzjona l-borża tal-infuzjoni viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur qabel l-użu. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara għal kemxejn opalexenti, bla kulur għal isfar ċar u ħielsa minn frak viżibbli. Tużax il-borża tal-infuzjoni jekk ikun osservat frak jew tibdil fil-kulur.
11. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-fjali ta' doża waħda.

Għoti

12. Agħti l-infuzjoni fuq perjodu ta' 30 minuta minn linja ġol-vina. Tagħtix bħala push jew bolus ġol-vina.

Ma ġew osservati l-ebda inkompatibbiltajiet mal-apparat tat-trasferiment bis-sistema magħluqa magħmula minn acrylonitrile butadiene styrene (ABS), acrylic, faħam attiv, ethylene propylene diene monomer, methacrylate ABS, polycarbonate, polyisoprene, polyoxymethylene, PP, silicone, azzar li ma jissaddadx, elastomer termoplastiku għas-soluzzjoni rikostitwita.

13. M'għandekx tagħti prodotti mediċinali oħra fl-istess hin mill-istess linja tal-infuzjoni.
14. Filtri tal-pajp tad-dripp jew ta' siringi (id-daqs tal-pori: 0.2-1.2 µm, materjali rakkomandati: polyethersulfone, polyvinylidene difluoride, esteri taċ-ċelluloża mħallta) huma rakkomandati li jintużaw waqt l-għoti.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1615/001

EU/1/21/1615/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
L-Iżvizzera

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Astellas Ireland Co. Limited,
Killorglin, Co. Kerry
V93 FC86
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

– **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

– **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP. RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

– **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Padcev f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Padcev qiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija jordnaw Padcev huma pprovduti bil-materjali li ġejjin:

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

- Fuljett ta' tagħrif tal-pazjent
- Kard tal-pazjent
 - Kard tal-pazjent:
 - Informazzjoni għall-pazjenti li t-trattament b'Padcev jista' jikkawża reazzjonijiet tal-ġilda inkluż reazzjonijiet severi tal-ġilda bħal SJS, TEN jew raxxijiet severi oħra.
 - Deskrizzjoni tas-sintomi ta' reazzjonijiet tal-ġilda u biex ifittxu l-kura medika minnufih għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda.
 - Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jittrattaw lill-pazjenti fi kwalunkw hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed juża Padcev.
 - Dettalji ta' kuntatt tat-tabib inkarigat mit-trattament li jkun ordna t-tehid ta' Padcev.
 - Jehtieg li tingarr dejjem u li tiġi pprezentata lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa.

L-MAH għandu wkoll jipprovdi kard tal-pazjent f'kull pakkett tal-prodott medicinali, li t-test tagħha huwa inkluż f'Anness III.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PADCEV 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni enfortumab vedotin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull fjala fiha 20 mg enfortumab vedotin.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ikun fih 10 mg ta' enfortumab vedotin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate u polysorbate 20

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Fjala 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.
Thawwadx.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Ahżen fil-pakkett oriġinali.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1615/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

FJALA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

PADCEV 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
enfortumab vedotin
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg /mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PADCEV 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni enfortumab vedotin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull fjala fiha 30 mg enfortumab vedotin
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ikun fih 10 mg ta' enfortumab vedotin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate u polysorbate 20

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Fjala 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal gol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.
Thawwadx il-fjala

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.
Tagħmlux fil-frیża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Għal użu ta' darba biss.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1615/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

FJALA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

PADCEV 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
enfortumab vedotin
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg /mL

6. OHRAJN

KARD TAL-PAZJENT

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Zomm din il-kard miegħek **il-hin kollu**, speċjalment meta tivvjaġġa jew meta tara tabib ieħor.
- Jekk jogħġbok żgura li turi din il-kard lil kwalunkwe tabib, spiżjar jew infermier għal kwalunkwe trattament mediku jew fi kwalunkwe żjarat l-isptar jew fi klinika.
- Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjatament**, jekk tiżviluppa effetti sekondarji, b'mod partikolari dawk elenkati fuq din il-kard.

INFORMAZZJONI IMPORTANTI TA' SIGURTÀ GHALL-PAZJENTI

Padcev jista' jikkawża effetti sekondarji serji, inkluż reazzjonijiet severi tal-ġilda (sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), Nekrolizi Epidermali Tossika (TEN) u raxxijiet severi oħra bħal eksantema intertriġinuża u flessurali simetrika relatata mal-medicina).

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek **immedjatament** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- raxx jew ħakk li jkompli jmur għall-agħar jew jerga' jiġi lura wara t-trattament,
- infafet jew tqaxxir tal-ġilda,
- feriti jew ulċeri li jikkawżaw l-uġiġħ fil-ħalq jew fl-immieher, fil-grizmejn, jew fiż-zona ġenitali,
- deni jew sintomi li jixbhu lill-influwenza,
- jew noduli limfatiċi minfuħin.

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni severa tal-ġilda li tista' sseħħ waqt li tkun qed tirċievi din il-medicina, b'mod partikolari matul l-ewwel ftit ġimgħat tat-trattament tiegħek. Jekk din isseħħ, it-tabib tiegħek se jissorveljak u jista' jagħtik medicina biex tittratta l-kundizzjoni tal-ġilda tiegħek. Hija jew hu jistgħu jinterrompu jew iwaqqfu t-trattament jekk ir-reazzjoni tal-ġilda tiegħek tmur għall-agħar. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

INFORMAZZJONI IMPORTANTI GHALL-FORNITURI TAL-KURA TAS-SAHHA

- Dan il-pazjent qed jiġi ttrattat b'Padcev (enfortumab vedotin), li jista' jikkawża reazzjonijiet severi tal-ġilda, inkluż SJS u TEN (prinċipalment matul l-ewwel ċiklu tat-trattament).
- Is-sintomi jinkludu raxx jew ħakk li jkompli jmur għall-agħar jew jerga' joħroġ wara t-trattament, infafet jew tqaxxir tal-ġilda, feriti jew ulċeri li jikkawżaw l-uġiġħ fil-ħalq jew fl-immieher, fil-grizmejn, jew fiż-zona ġenitali, deni jew sintomi li jixbhu lill-influwenza jew noduli limfatiċi minfuħin.
- Deni jew sintomi li jixbhu lill-influwenza jistgħu jkunu l-ewwel sinjal ta' reazzjoni tal-ġilda. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sa mill-ewwel ċiklu u matul it-trattament għal reazzjonijiet tal-ġilda. Trattament xieraq bħal kortikosteroidi topiċi u anti-istaminiċi jista' jiġi kkunsidrat għal reazzjonijiet tal-ġilda ħfief sa moderati.
- Jekk jiġu ssuspettati SJS jew TEN jew jekk isseħħu lezjonijiet bi nfafet kbar, waqqaf it-trattament **immedjatament** u aghmel riferiment għal trattament speċjalizzat; il-konferma istoloġika hija kritika biex dawn jintgħarfu fi stadju bikri, għax id-dijanjosji u l-intervent jistgħu jtejbju l-pronjosji.
- Jekk isseħħu SJS jew TEN, reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 4 jew reazzjonijiet tal-ġilda rikorrenti ta' Grad 3, waqqaf it-trattament b'mod permanenti.
- Waqqaf it-trattament għal reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 2 bid-deni, reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 2 jew ta' Grad 3 li jaggravaw sakemm jintlaħaq Grad ≤ 1 , u erga' ibda bid-doża fl-istess livell jew ikkunsidra li tnaqqas id-doża b'livell wiehed; ikkunsidra r-riferiment għal trattament speċjalizzat.

Jekk jogħġbok ikkuntattja lill-Ematologu/Onkologu tal-pazjent għal aktar informazzjoni u kkonsulta l-
Informazzjoni tal-Prodott ta' enfortumab vedotin disponibbli fuq <https://www.ema.europa.eu/>.

Ismi: _____
Numru ta' kuntatt tiegħi: _____
Kuntatt f'każ ta' emerġenza: _____
Numru ta' kuntatt f'każ ta' emerġenza: _____
Isem l-Ematologu/Onkologu/Infermier tal-Onkologija: _____
Numru ta' kuntatt: _____
Numru ta' kuntatt wara hinijiet tax-xogħol: _____
Isem l-Isptar tiegħi: _____
Numru ta' kuntatt tal-Isptar tiegħi: _____
Data meta nbeda PADCEV: _____

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Padcev 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Padcev 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
enfortumab vedotin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Padcev u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Padcev
3. Kif għandek tuza Padcev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Padcev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Padcev u għalxiex jintuza

Padcev fih is-sustanza attiva enfortumab vedotin li hija magħmula minn antikorp monoklonali marbut ma' sustanza maħsuba biex toqtol iċ-ċelloli tal-kanċer. L-antikorp monoklonali jagħraf ċerti ċelloli tal-kanċer u jwassal is-sustanza għaċ-ċelloli tal-kanċer.

Din il-mediċina tintuza fl-adulti biex tittratta tip ta' kanċer imsejjaħ kanċer tal-bużzieqa tal-awrina (karċinoma uroteljali). Padcev jingħata lin-nies meta l-kanċer tagħhom ikun infirex jew ma jistax jitneħħa b'operazzjoni.

Padcev jingħata lil persuni li rċevew mediċina immunoterapewtika u rċevew ukoll mediċina bil-kimoterapija li fiha l-platinu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Padcev

M'għandekx tingħata Padcev

- jekk inti allergiku għal enfortumab vedotin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk:

- ikollok xi wieħed mis-sintomi ta' reazzjoni tal-ġilda li ġejjin:
 - raxx jew haġk li jkompli jmur għall-aġħar jew jerga' jiġi lura wara t-trattament,
 - nfafet jew tqaxxir tal-ġilda,
 - feriti jew ulċeri li jikkawżaw l-uġiġħ fil-ħalq jew fl-immieher, fil-grizmejn, jew fiż-żona ġenitali,

- deni jew sintomi li jixbhu lill-influenza,
- jew noduli limfatiċi minfuħin.

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni severa tal-ġilda li tista' sseħħ waqt li tkun qed tirċievi din il-mediċina, b'mod partikolari matul l-ewwel ftit ġimgħat tat-trattament tiegħek. Jekk din isseħħ, it-tabib tiegħek ser jissorveljak u jista' jagħtik mediċina biex tittratta l-kundizzjoni tal-ġilda tiegħek. Hi jew hu jistgħu jwaqqfu t-trattament sakemm jonqsu s-sintomi. Jekk ir-reazzjoni tal-ġilda tiegħek tmur għall-aġħar, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament. Tista' ssib din l-informazzjoni wkoll fil-Kard tal-Pazjent li hija inkluża fl-ippakkjar. Huwa importanti li żżomm din il-Kard tal-Pazjent miegħek u turiha lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa li żżur.

- għandek xi sintomi ta' zokkor għoli fid-demm, inklużi tgħaddi l-awrina ta' spiss, zieda fl-għatx, viżta mċajpra, konfużjoni, ngħas, telf ta' aptit, riħa ta' frott man-nifs tiegħek, dardir, rimettar jew ugiġh fl-istonku. Tista' tiżviluppa livell għoli ta' zokkor fid-demm waqt it-trattament.
- għandek xi sintomi ta' problemi fin-nervituri (newropatija) bħal telf ta' sensi, tneħħim jew sensazzjoni ta' tneħħim f'idejk jew f'saqajk jew dgħufija fil-muskoli. Jekk isseħħ dan, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament sakemm jitjiebu s-sintomi jew inaqqaslek id-doża. Jekk is-sintomi tiegħek imorru għall-aġħar, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament.
- għandek problemi fl-għajnejn bħal għajnejn xotti waqt it-trattament tiegħek. Tista' tiżviluppa problemi ta' għajnejn xotti waqt li tkun qed tingħata Padcev.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Padcev

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn fungus (eż., ketoconazole) minħabba li dawn jistgħu jżidu l-ammont ta' Padcev fid-demm tiegħek. Jekk normalment tieħu dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jibdel u jordnalek mediċina differenti waqt it-trattament tiegħek.

Tqala u treddiġh u fertilità

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tibda din il-mediċina.

M'għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila. Padcev jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf.

Jekk inti mara li se tibda tieħu din il-mediċina u tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 12-il xahar wara li twaqqaf Padcev.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider u b'hekk tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Treddax matul it-trattament, u għal mill-inqas 6 xhur wara li twaqqaf Padcev.

Irgiel li qed jiġu ttrattati b'din il-mediċina jingħataw parir li jkollhom kampjuni tal-isperma ffrizati u maħżuna qabel it-trattament. L-irġiel jingħataw parir li ma jkollhomx tfal matul it-trattament u sa 9 xhur wara l-aħħar doża ta' din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflahx waqt it-trattament.

3. Kif għandek tuża Padcev

Inti se tirċievi Padcev fi sptar jew klinika, taht is-supervizjoni ta' tabib esperjenzat fl-għoti ta' dawn it-trattamenti.

Kemm se tirċievi Padcev

Id-doża rakkomandata ta' din il-medicina hi 1.25 mg/kg fil-jiem 1, 8 u 15 kull 28 jum. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek bżonn ċikli ta' trattament.

Kif se tirċievi Padcev

Inti se tirċievi Padcev permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq 30 minuta. Padcev jizdied ma' borża tal-infużjoni li fiha glucose, sodium chloride jew soluzzjoni ta' Lactated Ringer qabel l-użu.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Padcev

Huwa importanti hafna għalik li żżomm l-appuntamenti kollha tiegħek biex tirċievi Padcev. Jekk titlef appuntament, itlob lit-tabib tiegħek jiskeda d-doża tiegħek li jmiss.

Jekk tiegħaf tirċievi Padcev

Twaqqafx it-trattament b'Padcev sakemm tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf it-trattament dan jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji possibbli jistghu jkunu serji:

- **Reazzjonijiet tal-ġilda (sindrome Stevens-Johnson, nekrozi epidermali tossika u raxxijiet severi oħra bħal eksantema intertriginuża u flessurali simetrika relatata mal-medicina).** Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali ta' reazzjoni severa tal-ġilda: raxx jew ħakk li jkompli jmur għall-aġġar jew jerga' jiġi lura wara t-trattament, infafet jew tqaxxir tal-ġilda, feriti jew ulċeri li jikkawżaw l-uġiġħ fil-ħalq jew fl-immieher, fil-grizmejn, jew fiż-zona ġenitali, deni jew sintomi li jixbhu lill-influwenza jew noduli limfatiċi minfuħin (frekwenza mhux magħrufa).
- **Zokkor għoli fid-demm (iperglicemija).** Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi ta' zokkor għoli fid-demm, inklużi: tgħaddi l-awrina ta' spiss, żieda fl-għatx, viżta mċajpra, konfużjoni, nġhas, telf ta' aptit, riha ta' frott man-nifs tiegħek, dardir, rimettar jew uġiġħ fl-istonku (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).
- **Problemi tan-nervituri (newropatija periferali bħal newropatija motorja, newropatija sensorjali-motorja, parestesija, ipoestesija u dgħufija muskolari).** Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok telf ta' sensi, tnevmim, jew sensazzjoni ta' tnevmim f'idejk jew f'saqajk jew dgħufija fil-muskoli (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100).
- **Tnixxija ta' Padcev minn ġol-vina tiegħek għal ġot-tessuti madwar is-sit tal-infużjoni tiegħek (estravażjoni).** Għid lit-tabib tiegħek jew itlob għajnuna medika minnufih jekk tinnota xi ħmura, nefha, ħakk, jew skumdità fis-sit tal-infużjoni. Jekk Padcev inixxi mis-sit tal-injezzjoni jew mill-vina għal ġol-ġilda u t-tessuti fil-viċin, jista' jikkawża reazzjoni fis-sit tal-

infużjoni. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu eżatt wara li tirċievi l-infużjoni, imma xi kultant jistgħu jseħħu jiem wara l-infużjoni tiegħek (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100).

Effetti sekondarji oħra possibbli

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- livell baxx taċ-ċelloli ħomor tad-demem (anemija)
- dardir, dijarea u rimettar
- għeja
- tnaqqis fl-aptit
- bidla fis-sens ta' toġhma
- għajnejn xotti
- telf ta' xagħar
- telf ta' piż
- ġilda xotta jew ħakk tal-ġilda
- raxx
- ħotob imqabbza ċatti jew ħomor fuq il-ġilda
- żieda fl-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase [AST] jew alanine aminotransferase [ALT])

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100):

- mixi mhux normali (disturb fil-mixi)
- ħmura fl-għajnejn
- ħorriqija fuq il-ġilda
- ħmura fil-ġilda
- irqajja' ffjammati, li jġegħluk thokk, maqsuma u ħorox tal-ġilda
- ħmura u tneimm fil-pali jew fil-qiegħ ta' saqajk
- tqaxxir tal-ġilda
- ulċeri fil-ħalq
- raxx b'sintomi oħra: ħakk, ħmura, ħotob ħomor jew irqajja' ħomor fuq il-ġilda, infafet mimlija b'likwidu, infafet kbar, leżjonijiet fil-ġilda

Mhux Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 1 000):

- irritazzjoni tal-ġilda
- sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda
- problemi li jaffettwaw il-funzjoni tan-nervituri u jikkawżaw sensazzjoni stramba jew problemi bil-moviment
- tnaqqis fid-daqs tal-muskoli
- nuffata bid-demem
- reazzjoni allergika għall-ġilda
- raxx b'sintomi oħra: tikek li jidhru qishom ċentri ta' miri, tqaxxir tal-ġilda, nuffata ċatta mimlija b'likwidu
- tqaxxir tal-ġilda mal-ġisem kollu
- infjammazzjoni fit-tinjiet tal-ġilda inkluż il-groin
- nuffata jew leżjonijiet li jixbhu l-infafet fuq il-ġilda
- infjammazzjoni jew ħakk li jidhru fuq is-saqajn jew fuq l-idejn biss

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-**

sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Padcev

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-fjala wara EXP.

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Aħzen f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Taħzen l-ebda porzjon tas-soluzzjoni għall-infużjoni li ma ntużax biex jerga' jintuża mill-ġdid. Kull fdal tal-medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Padcev

- Is-sustanza attiva hi enfortumab vedotin.
- Fjala waħda ta' 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fiha 20 mg ta' enfortumab vedotin
- Fjala waħda ta' 30 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fiha 30 mg ta' enfortumab vedotin
- Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 10 mg ta' enfortumab vedotin

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate u polysorbate 20.

Kif jidher Padcev u l-kontenut tal-pakkett

Padcev trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa trab lijoofilizzat abjad għal kważi abjad.

Padcev huwa fornut f' kaxxa li fiha fjala tal-ħġieġ waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

Manifattur:

Astellas Ireland Co. Ltd

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

L-Irlanda

Għal kull taġhrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Lietuva

Biocodex UAB
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 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti

Rikostituzzjoni fi fjala ta' doża waħda

1. Segwi l-proċeduri għall-immaniġġjar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali għal kontra l-kanċer.
2. Uża teknika aseptika xierqa għar-rikostituzzjoni u l-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet tad-dożaġġ.
3. Ikkalkula d-doża rakkomandata bbażata fuq il-piż tal-pazjent biex tiddetermina n-numru u l-qawwa (20 mg jew 30 mg) tal-fjali meħtieġa.
4. Irrikostitwixxi kull fjala kif ġej u, jekk possibbli, mexxi n-nixxieġha ta' ilma sterili għal injezzjoni tul il-ħitan tal-fjala u mhux direttament fuq it-trab lijoofilizzat:
 - a. Fjala ta' 20 mg: Żid 2.3 mL ta' ilma sterili għal injezzjoni, li jirriżulta f'10 mg/mL enfortumab vedotin.
 - b. Fjala ta' 30 mg: Żid 3.3 mL ta' ilma sterili għal injezzjoni, li jirriżulta f'10 mg/mL enfortumab vedotin.
5. Dawwar kull fjala bil-mod sakemm il-kontenut jinħall kompletament. Halli l-fjala(i) rikostitwita/i toqgħod/joqogħdu għal mill-inqas minuta sakemm jitilqu l-bzieżaq. Thawwadx il-fjala.
6. Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal xi frak u tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar u ħielsa minn frak viżibbli. Armi kwalunkwe fjala bi frak viżibbli jew bidla fil-kulur.

Dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni

7. Iġbed mill-fjala(i) l-ammont tas-soluzzjoni rikostitwita kkalkulat skont id-doża u ttrasferixxi fil-borża tal-infużjoni.
8. Enfortumab vedotin għandu jiġi dilwit b' dextrose 50 mg/mL (5%), sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Lactated Ringer. Id-daqs tal-borża tal-infużjoni għandu jippermetti biżżejjed solvent biex tinkiseb koncentrazzjoni finali ta' 0.3 mg/mL sa 4 mg/mL enfortumab vedotin.

Is-soluzzjoni għad-dożagġ dilwita ta' enfortumab vedotin hija kumpatibbli mal-boroż tal-infużjoni ġol-vini magħmula mill-polyvinyl chloride (PVC), ethylvinyl acetate, polyolefin bħal polypropylene (PP), jew fliexken IV magħmula mill-polyethylene (PE), polyethylene terephthalate glycol-modifikat, u settijiet tal-infużjoni magħmula mill-PVC jew b' sustanza li żżid il-plastiċità (bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) or jew tris(2-ethylhexyl) trimellitate (TOTM)), PE u bil-filtri tal-membrana (daqs tal-pori: 0.2-1.2 µm) magħmula minn polyethersulfone, polyvinylidene difluoride, jew esteri taċ-ċelluloża mħallta.

9. Hallat is-soluzzjoni dilwita permezz ta' inverżjoni ġentili. Thawwadx il-borża.
10. Spezzjona l-borża tal-infużjoni viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur qabel l-użu. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar u ħielsa minn frak viżibbli. Tużax il-borża tal-infużjoni jekk ikun osservat frak jew tibdil fil-kulur.
11. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-fjali ta' doża waħda.

Għoti

12. Agħti l-infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta minn linja ġol-vina. Tagħtix bħala push jew bolus ġol-vina.

Ma ġew osservati l-ebda inkompatibbiltajiet mal-apparat tat-trasferiment bis-sistema magħluqa magħmula minn acrylonitrile butadiene styrene(ABS), acrylic, faħam attiv, ethylene propylene diene monomer, methacrylate ABS, polycarbonate, polyisoprene, polyoxymethylene, PP, silicone, azzar li ma jissaddadx, elastomer termoplastiku għas-soluzzjoni rikostitwita.

13. M'għandekx tagħti prodotti mediċinali oħra fl-istess hin mill-istess linja tal-infużjoni.
14. Filtri tal-pajp tad-dripp jew ta' siringi (id-daqs tal-pori: 0.2-1.2 µm, materjali rakkomandati: polyethersulfone, polyvinylidene difluoride, esteri taċ-ċelluloża mħallta) huma rakkomandat li jintużaw waqt l-għoti.

Rimi

Padcev huwa għal użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intużaw jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali