

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati 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 bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer uroteljali 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 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Padcev għandu jinbada u jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer. Kun żgur li hemm aċċess venuż tajjeb qabel ma jinbada 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  $\geq 100$  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**

	<b>Livell tad-doża</b>
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 lokalment jew metastatiku**

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

<b>Pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun (ILD)</b>	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math>, imbagħad erġa' ibda bl-istess doħa jew ikkunsidra li tnaqqas id-doħa b'livell wieħed (ara Tabella 1)</li> </ul>
	Grad $\geq 3$	Waqqaf b'mod permanenti.
<b>Newropatija Periferali</b>	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math></li> <li>• Mal-ewwel okkorrenza, erġa' ibda t-trattament b'doħa fl-istess livell</li> <li>• F'kaħ ta' rikorrenza, waqqaf sa ma jintlaħaq Grad <math>\leq 1</math>, imbagħad erġa' ibda t-trattament b'doħa mnaqqsa b'livell wieħed (ara Tabella 1)</li> </ul>
	Grad 3	Waqqaf b'mod permanenti.

\* It-tossiċità giet 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 hafif, 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'  $\geq 65$  sena (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment renali*

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doħa f'pazjenti b'indeboliment renali hafif [tneħħija tal-kreatinina (CrCL)  $> 60-90$  mL/min], moderat (CrCL  $30-60$  mL/min) jew sever (CrCL  $15-30$  mL/min). Enfortumab vedotin ma giex 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 hafif [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 giex 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 avanzat 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**

#### **Traċċabilità**

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità 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 iseħh.

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 seħhew ukoll f'pazjenti ttrattati b'enfortumab vedotin, prinċipalment matul l-ewwel ċiklu tat-ttrattament. 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-ttrattament għal reazzjonijiet tal-ġilda. Ttrattament 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' leżjonijiet bi nfafet kbar, waqqaf it-ttrattament 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 jtejbu 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-ttrattament għandu jitwaqqaf sa ma jintlaħaq Grad  $\leq 1$  u għandu jiġi kkunsidrat riferiment għal trattament speċjalizzat. It-ttrattament għandu jerġa' jinbeda bid-doża fl-istess livell jew jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża b'livell wieħed (ara sezzjoni 4.2).

#### **Pulmonite/ILD**

Seħhew pulmonite/ILD severa, ta' periklu għall-hajja jew fatali f'pazjenti ttrattati b'enfortumab vedotin (ara sezzjoni 4.8).

Immonitorja lill-pazjenti għal sinjali u sintomi indikattivi ta' pulmonite/ILD bħal ipossja, sogħla, dispnea, jew infiltrati interstizjali f'eżamijiet radjoloġiċi. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw għal avvenimenti ta' Grad  $\geq 2$  (eż. doża inizjali ta' 1-2 mg/kg fil-ġurnata ta' prednisone jew ekwivalenti

segwita minn tnaqqsi gradwali). Waqqaf Padcev għal pulmonite/ILD ta' Grad 2 u kkunsidra t-tnaqqis fid-doża. Waqqaf Padcev b'mod permanenti għal pulmonite/ILD ta' Grad  $\geq 3$  (ara sezzjoni 4.2).

### **Iperglicemija**

Iperglicemija u ketoacidozi dijabetika (*diabetic ketoacidosis*, DKA), inklużi avvenimenti fatali, sehhew 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 sehhet aktar ta' spiss f'pazjenti b'iperglicemija pre-eżistenti jew b'indici għoli tal-massa tal-ġisem ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Il-pazjenti b'HbA1c  $\geq 8\%$  fil-linja bażi għew esklużi mill-provi kliniċi. Il-livelli ta' glukozju fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati qabel id-dożaġġ u perjodikament matul il-kors tat-ttrattament kif indikat klinikament f'pazjenti li għandhom, jew li huma f'riskju għal, dijabete mellitus jew iperglicemija. Jekk il-livell ta' glukozju fid-demm jogħla għal  $>13.9$  mmol/L ( $>250$  mg/dL), Padcev għandu jitwaqqaf sakemm il-livell ta' glukozju fid-demm ikun  $\leq 13.9$  mmol/L ( $\leq 250$  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  $\geq 3$  (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti b'newropatija periferali eżistenti minn qabel  $\geq 2$  kienu esklużi mill-provi kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' newropatija periferali ġdida jew li tmur għall-aġħar minhabba li dawn il-pazjenti jistgħu jehtiegu dewmien, tnaqqis fid-doża jew twaqqif ta' enfortumab vedotin (ara Tabella 1). Padcev għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal newropatija periferali ta' Grad  $\geq 3$  (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 oftalmoloġika jekk is-sintomi okulari ma jissolvux jew imorru għall-aġħar.

### **Estravażjoni fis-Sit tal-Infużjoni**

Kienu osservati ġrieħi fil-ġilda u fit-tessut artab wara l-ġhoti 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-ġhoti. Jekk issehh 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 ħin ta' enfortumab vedotin u prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP3A4 (substrati), ma għandu l-ebda riskju klinikament rilevanti li jinduci 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-animali, 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-ħalib 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'tossicità testikulari u jista' jbidel il-fertilità tar-raġel. Intwera li MMAE għandu proprjetajiet anawgeni (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, irgħiel li qed jiġu ttrattati b'dan il-prodott mediċinali jingħataw parir li jkollhom kampjuni tal-isperma ffriżati 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'għandu 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 alopecja (48.8%), għeja (46.8%), tnaqqis fl-aptit (44.9%), newropatija sensorja periferali (38.7%), dijarea (37.6%), nawsjja (36%), ħakk (33.4%), disġewzja (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 seħħew 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 jeħtieġu 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 bhala 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' ciklu 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 pprezentat skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.



**Tabella 3. Reazzjonijiet avversi**

<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni hafna	Anemija
Mhux magħruf <sup>1</sup>	Newtrogenija, newtrogenija bid-deni, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni hafna	Iperglicemija, tnaqqis fl-aptit
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni hafna	Newropatija sensorja periferali, disgewżja
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, atrofija tal-muskoli, newralgija, paralizi tan-nerv peroneali, telf tas-sensi, sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, sensazzjoni ta' ħruq
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Komuni hafna	Għajnejn xotti
<b>Disturbi respiratorji, toraciċi, u medjastinali</b>	
Komuni	Pulmonite
Mhux komuni	Mard interstizjali tal-pulmun
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni hafna	Dijarea, nawsjja, rimettar
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni hafna	Alopeċja, ħakk, 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 pruritik, 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-demmm
Mhux magħruf <sup>1</sup>	Nekroliżi epidermali tossika, sindrome Stevens-Johnson, nekrozi epidermali, eksantema intertriginuża u flessurali simetrika relatata mal-medicina
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni hafna	Għeja
Komuni	Estravażjoni fis-sit tal-infuzjoni
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase, zieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fil-piż

<sup>1</sup>Abbażi ta' esperjenza globali ta' wara t-tqeghid fis-suq.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

### Immunogeniċità

Total ta' 590 pazjent ġew ittestjati għall-immunogeniċità għal enfortumab vedotin 1.25 mg/kg; 15-il pazjent ġew ikkonfermati pożittivi fil-linja bażi għal antikorp kontra l-mediċina (*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' tingħbed 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-mediċina. 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).

### Pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun (ILD)

Fi studji kliniċi, il-pulmonite sehhiet fi 15-il pazjent (2.2%) u l-ILD sehh f'2 pazjenti (0.3%) mis-680 pazjent li ngħataw trattament b'enfortumab vedotin 1.25 mg/kg. Inqas minn 1% tal-pazjenti esperjenzaw pulmonite jew ILD severi (Grad 3-4). Il-pulmonite jew l-ILD wasslu għat-twaqqif ta' enfortumab vedotin f'0.1% u 0.3% tal-pazjenti, rispettivament. Ma kien hemm ebda mewt mill-ILD jew pulmonite. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' pulmonite jew ILD ta' kull grad kien ta' 3.6 xhur (firxa: 0.8 sa 6.0 xhur) u iż-żmien medjan kien ta' 1.4 xhur (firxa: 0.2 sa 27.5 xhur). Mis-17-il pazjent li esperjenzaw il-pulmonite jew l-ILD, 6 (35.3%) kellhom fejqan tas-sintomi.

### Iperglicemija

Fi studji kliniċi, iperglicemija (glukożju fid-demem >13.9 mmol/L) sehhiet 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-inċidenza ta' iperglicemija ta' Grad 3-4 żdiedet b'mod konsistenti f'pazjenti b'indiċi tal-massa tal-ġisem oġhla u f'pazjenti b'livell oġhla ta' A1C (HbA1c) fl-emoglobina fil-linja bażi. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-iperglicemija 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, sehhiet 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  $\geq 2$  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 gie 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) seħhew 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 jfixkel il-mikrotubuli permezz ta' *linker* ta' maleimidocaproyl valine citrulline li jista' jinqasam minn proteaži. *Data* mhux klinika tissugġerixxi 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 jfixkel 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' jinfirx fiċ-ċelloli fil-viċinat li jesprimu livelli baxxi ta' Nectin-4 u jirriżulta fil-mewt ċitotossiku taċ-ċelloli.

## *Elettrofizjoloġija 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 avvanzat

### **Effikaċja klinika u sigurtà**

#### *Kanċer Uroteljali Metastatiku*

#### EV-301

L-effikaċja ta' Padcev ġiet evalwata fl-istudju EV-301, studju *open-label*, ta' fażi 3, multiċentriku, fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali, li rreġistra 608 pazjent b'kanċer uroteljali lokali avvanzat 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 deċiż mill-investigatur: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (38%), paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (36%) jew vinflunine 320 mg/m<sup>2</sup> (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 Asjatici (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%). Hamsa u disgħin fil-mija (95%) tal-pazjenti kellhom mard metastatiku u 5% kellhom mard lokalment avvanzat. 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 tranżizzjonali (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 rċewew ≥3 linji ta' terapija sistemika minn qabel. Tnejn u hamsin fil-mija (314) tal-pazjenti kienu rċewew inibitur PD-1 minn qabel, 47% (284) kienu rċewew inibitur PD-L1 minn qabel, u 1% oħra tal-pazjenti (9) kienu rċewew 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 rċewew korsijiet ta' terapija minn qabel ibbażati fuq cisplatin, 26% (159) kienu rċewew korsijiet ta' terapija minn qabel ibbażati fuq carboplatin, u 11% oħra (65) kienu rċewew kemm korsijiet ta' terapija bbażati fuq cisplatin kif ukoll fuq carboplatin.

Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-riżultati 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. Riżultati tal-effikaċja f'EV-301**

<b>Punt tat-tmiem</b>	<b>Padcev N= 301</b>	<b>Kimoterapija N= 307</b>
<b>Sopravivenza Totali</b>		
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*	
<b>Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni<sup>†</sup></b>		
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 <sup>‡</sup>	
<b>Rata ta' Rispons Objettiv (CR + PR)<sup>†</sup></b>		
ORR (%) (95% CI)	40.6 (35.0, 46.5)	17.9 (13.7, 22.8)
Valur p fuq naħa waħda	<0.001 <sup>§</sup>	
Rata ta' rispons komplet (%)	4.9	2.7
Rata ta' rispons parzjali (%)	35.8	15.2
<b>Tul tar-Rispons għal dawk li rrispondew</b>		
Medjan f'xhur (95% CI)	7.4 (5.6, 9.5)	8.1 (5.7, 9.6)

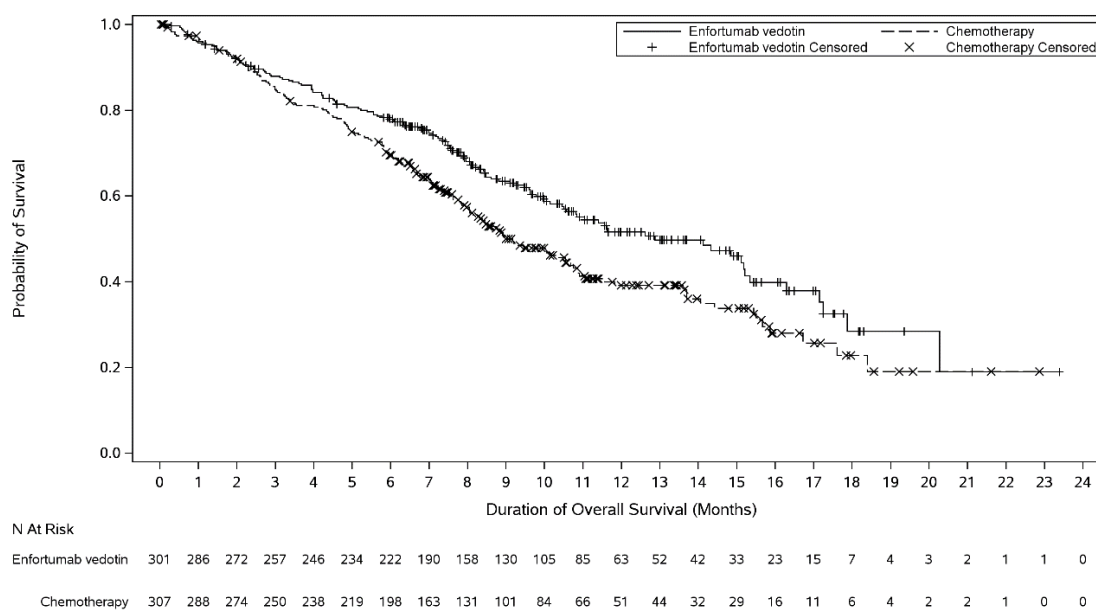
\* konfini tal-effikaċja determinata minn qabel = 0.00679, fuq naħa waħda (aġġustata bl-imwiet osservati ta' 301)

<sup>†</sup>evalwat minn evalwazzjoni tal-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1

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

<sup>§</sup>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-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b' enfortumab vedotin f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kancer 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 sseħħ 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-għoti 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-għoti 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 ħafif (bilirubina totali ta' 1 sa  $1.5 \times$  ULN u kwalunkwe AST, jew bilirubina totali  $\leq$  ULN u AST > ULN, N=65) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali. Enfortumab vedotin ġie studjat biss f'numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (N=3) u ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. L-effett ta' indeboliment epatiku moderat jew sever (bilirubina totali >1.5 x 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 fiżjoloġika*

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 shiħ ta' rifampin fuq is- $C_{max}$  tal-MMAE jista' ma jiġix 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 ohra 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 ħafna 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 ġimgħa) u fix-xadini (4 ġimgħat). Il-bidliet fil-ġilda kienu kompletament reversibbli sat-tmien ta' perjodu ta' rkupru ta' 6 ġimgħat.

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

Tossicità fil-feti (naqqset id-daqs tal-boton telf shiħ tal-boton) ġiet 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 iehor 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 hażin, nuqqas ta' sieq fuq quddiem, organi interni ppożizzjonati hażin u arka ċervikali ffurmata hażin. Barra minn hekk, kien hemm anomaliji skeletriċi (asimetriċi, fużjonijiet, ossifikazzjoni inkompleta, u sternebrae ffurmata hażin, arka ċervikali ffurmata hażin, 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 FARMAĊEWTIKU**

### **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 frigġ (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, siġill 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, siġill 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-ghoti

*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 asettika 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-bżieġaq. Thawwad 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 konċentrazzjoni finali ta' 0.3 mg/mL sa 4 mg/mL enfortumab vedotin.

Is-soluzzjoni għad-dożaġġ 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. Aġhti 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, esterji 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: 13 ta' April 2022

### **10. DATA TA' REVIŻJONI 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 MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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 jippreżenta 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' farmakovigilanza dettaljati fl-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 (farmakovigilanza 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 aspett 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' emerġenza, 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 mediċinali, 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.  
Thawwad.  
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**

Ahžen fi friġġ.  
Ahžen fil-pakkett originali.  
Tagħmlux fil-friża.

**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 ġol-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 jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-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/1/21/1615/00213. 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**

## KONTENUT TAL-KARD TAL-PAZJENT

### 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-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.

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-aġġar. 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-aġġar jew jerga' johrog' 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 jintlahaq Grad  $\leq 1$ , 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-Onkoloġija:** \_\_\_\_\_

**Numru ta' kuntatt:** \_\_\_\_\_

**Numru ta' kuntatt wara ħinijiet tax-xogħol:** \_\_\_\_\_

**Isem l-Isptar tiegħi:** \_\_\_\_\_

**Numru ta' kuntatt tal-Isptar tiegħi:** \_\_\_\_\_

**Data meta nbeda PADCEV:** \_\_\_\_\_



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: 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 sugġett 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.**

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

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Padcev u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Padcev
3. Kif għandek tuża Padcev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Padcev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Padcev u għalxiex jintuża

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 tintuża fl-adulti biex tittratta tip ta' kanċer imsejjaħ kanċer tal-bużżieqa 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 (imniżżla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement 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' ssehh waqt li tkun qed tircievi din il-medicina, b' mod partikolari matul l-ewwel ftit ġimghat tat-trattament tiegħek. Jekk din issehh, it-tabib tiegħek ser jissorveljak u jista' jagħtik medicina 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-agħar, 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-demem, inkluzi tghaddi 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-demem waqt it-trattament.
- għandek problemi fil-pulmun (pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun) jew jekk ikollok sintomi godda jew li jmorru għall-agħar, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, jew sogħla. Jekk isehh dan, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament sakemm jitjiebu s-sintomi jew inaqaslek id-doża. Jekk is-sintomi tiegħek imorru għall-agħar, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament.
- għandek xi sintomi ta' problemi fin-nervituri (newropatija) bħal telf ta' sensi, tmemnim jew sensazzjoni ta' tmemnim f'idejk jew f'saqajk jew dgħufija fil-muskoli. Jekk isehh dan, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament sakemm jitjiebu s-sintomi jew inaqaslek id-doża. Jekk is-sintomi tiegħek imorru għall-agħar, 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-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

### **Medicini ohra u Padcev**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu medicini għal infezzjonijiet ikkawżati minn fungus (eż., ketoconazole) minhabba li dawn jistgħu jżidu l-ammont ta' Padcev fid-demem tiegħek. Jekk normalment tiehu dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jibdel u jordnalek medicina 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-medicina.

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

Jekk inti mara li se tibda tiehu din il-medicina 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-medicina tghaddix 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-medicina jingħataw parir li jkollhom kampjuni tal-isperma ffrizati u maħżuna qabel it-ttrattament. L-irġiel jingħataw parir li ma jkollhomx tfal matul it-ttrattament u sa 9 xhur wara l-aħħar doża ta' din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx waqt it-ttrattament.

### **3. Kif għandek tuża Padcev**

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

#### **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 jiżdied 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 ħafna għalik li żżomm l-appuntamenti kollha tiegħek biex tirċievi Padcev. Jekk titlef appointment, itlob lit-tabib tiegħek jiskeda d-doża tiegħek li jmiss.

#### **Jekk tieqaf tirċievi Padcev**

Twaqqafx it-ttrattament b'Padcev sakemm tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf it-ttrattament 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, nekrolizi epidermali tossika u raxxijiet severi oħra bħal eksantema intertriġinuża 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-aġħar jew jerga' jiġi lura wara t-ttrattament, infafet 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-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: tghaddi l-awrina ta' spiss, zieda fl-għatx, viżta mċajpra, konfużjoni, ngħas, telf ta' aptit, riħa ta' frott man-nifs tiegħek, dardir, rimettar jew uġiġħ fl-istonku (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10).
- **Problemi fil-pulmun (pulmonite/mard interstizjali tal-pulmun).** Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ġodda jew li jmorru għall-aġħar, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, jew sogħla (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).

- **Problemi tan-nervituri (newropatija periferali bhal newropatija motorja, newropatija sensorjali-motorja, parestesija, ipoestesija u dgħufija muskolari).** Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok telf ta' sensi, tnefnim, jew sensazzjoni ta' tnefnim f'idejk jew f'saqajk jew dgħufija fil-muskoli (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10).
- **Tnixxija ta' Padcev minn ġol-vina tiegħek għal ġot-tessuti madwar is-sit tal-infuzjoni tiegħek (estravażjoni).** Ghid lit-tabib tiegħek jew itlob għajnuna medika minnufih jekk tinnota xi ħmura, nefha, ħakk, jew skumdità fis-sit tal-infuzjoni. Jekk Padcev inixxi mis-sit tal-injezzjoni jew mill-vina għal ġol-ġilda u t-tessuti fil-viċin, jista' jikkawża reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu eżatt wara li tirċievi l-infuzjoni, imma xi kultant jistgħu jseħħu jiem wara l-infuzjoni tiegħek (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).

### **Effetti sekondarji oħra possibbli**

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

- livell baxx taċ-ċelloli homor 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
- hotob imqabbza ċatti jew homor fuq il-ġilda
- zieda fl-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase [AST] jew alanine aminotransferase [ALT])

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):**

- 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 tnefnim fil-pali jew fil-qiegħ ta' saqajk
- tqaxxir tal-ġilda
- ulċeri fil-ħalq
- raxx b'sintomi oħra: ħakk, ħmura, hotob homor jew irqajja' homor fuq il-ġilda, infafet mimlija b'likwidu, infafet kbar, leżjonijiet fil-ġilda

#### **Mhux Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):**

- irritazzjoni tal-ġilda
- sensazzjoni ta' hruq 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 mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħžen 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.

Aħžen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Aħžen f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Taħžen 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-igijiet 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-ħgieg waħda.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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 tagħrif 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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401300

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom** (Northern Ireland)

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS****Sorsi ohra 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 jinghata 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-hitant tal-fjala u mhux direttament fuq it-trab lijofilizzat:
  - 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-bżieġaq. 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-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-dożaġġ 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  $\mu$ m) magħmula minn polyethersulfone, polyvinylidene difluoride, jew esteri taċ-ċelluloża mħallta.

9. Ħallat 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 opalexxenti, 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  $\mu$ m, 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-igijiet lokali