

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Padcev 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Padcev 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Padcev 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis com pó para concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de enfortumab vedotina.

### Padcev 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis com pó para concentrado para solução para perfusão contém 30 mg de enfortumab vedotina.

Após a reconstituição, cada ml de solução contém 10 mg de enfortumab vedotina.

Enfortumab vedotina é composto por um anticorpo IgG1 Kappa totalmente humano, conjugado com o agente disruptor dos microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) através de um ligando maleimidocaproil valina-citrulina clivável por protease.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado de cor branca a esbranquiçada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Padcev, em combinação com pembrolizumab, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro urotelial metastático ou irressecável que são elegíveis para quimioterapia contendo platina.

Padcev em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro urotelial metastático ou localmente avançado previamente tratados com quimioterapia contendo platina e um inibidor do recetor de morte celular programada 1 ou do ligando de morte celular programada 1 (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Padcev deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas. Assegurar um bom acesso venoso antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.4).

## Posologia

Em monoterapia, a dose recomendada de enfortumab vedotina é de 1,25 mg/kg (até ao máximo de 125 mg para doentes  $\geq 100$  kg), administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias até ocorrer progressão da doença ou um nível de toxicidade inaceitável.

Quando administrado em combinação com pembrolizumab, a dose recomendada de enfortumab vedotina é de 1,25 mg/kg (até ao máximo de 125 mg para doentes  $\geq 100$  kg), administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo a cada 3 semanas (21 dias) até ocorrer progressão da doença ou um nível de toxicidade inaceitável. A dose recomendada de pembrolizumab é de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas administrados por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos. Quando forem administrados no mesmo dia, pembrolizumab deve ser administrado aos doentes após enfortumab vedotina. Consulte o RCM de pembrolizumab para obter informações adicionais sobre a dosagem de pembrolizumab.

**Tabela 1. Reduções da dose recomendadas de enfortumab vedotina perante reações adversas**

	Nível da dose
Dose inicial	1,25 mg/kg até 125 mg
Primeira redução da dose	1,0 mg/kg até 100 mg
Segunda redução da dose	0,75 mg/kg até 75 mg
Terceira redução da dose	0,5 mg/kg até 50 mg

## Modificações da dose

**Tabela 2. Interrupção, redução e descontinuação da dose de enfortumab vedotina em doentes com cancro urotelial metastático ou localmente avançado**

Reação adversa	Gravidade*	Modificação da dose*
<b>Reações cutâneas</b>	Suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (NET) ou lesões bolhosas	Suspender imediatamente e referenciar para um especialista.
	SJS ou NET confirmada; Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente.
	Grau 2 com agravamento Grau 2 com febre Grau 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspender até Grau <math>\leq 1</math></li><li>• Deve ser considerada a referenciação para um especialista</li><li>• Retomar ao mesmo nível de dose ou considerar reduzir a dose em um nível (ver Tabela 1)</li></ul>
<b>Hiperglicemia</b>	Glicemia $> 13,9$ mmol/l ( $> 250$ mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspender até a glicemia aumentada ter melhorado para <math>\leq 13,9</math> mmol/l (<math>\leq 250</math> mg/dl)</li><li>• Retomar o tratamento ao mesmo nível de dose</li></ul>

<b>Pneumonite/ doença pulmonar intersticial (DPI)</b>	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender até Grau <math>\leq 1</math>, em seguida, retomar com a mesma dose ou considerar reduzir a dose em um nível (ver Tabela 1)</li> </ul>
	Grau $\geq 3$	Descontinuar permanentemente.
<b>Neuropatia periférica</b>	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender até Grau <math>\leq 1</math></li> <li>Na primeira ocorrência, retomar o tratamento ao mesmo nível de dose</li> <li>Se voltar a ocorrer, suspender até Grau <math>\leq 1</math>, em seguida retomar o tratamento com dose reduzida em um nível (ver Tabela 1)</li> </ul>
	Grau $\geq 3$	Descontinuar permanentemente.

\*Os graus de toxicidade estão de acordo com os *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos do Instituto Nacional do Cancro), versão 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) com o seguinte significado: Grau 1 é ligeiro, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave e Grau 4 é potencialmente fatal.

#### Populações especiais

##### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes  $\geq 65$  anos de idade (ver secção 5.2).

##### Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro [clearance da creatinina (CrCL)  $> 60$ -90 ml/min], moderado (CrCL 30-60 ml/min) ou grave (CrCL 15- $<30$  ml/min). Enfortumab vedotina não foi avaliado em doentes com doença renal em fase terminal (CrCL  $<15$  ml/min) (ver secção 5.2).

##### Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro [bilirrubina total de 1 a  $1,5 \times$  o limite superior do normal (ULN) e qualquer valor de AST, ou bilirrubina total  $\leq$  ULN e AST  $>$  ULN]. Enfortumab vedotina apenas foi avaliado num número limitado de doentes com compromisso hepático moderado e grave. É esperado que o compromisso hepático aumente a exposição sistémica ao MMAE (o fármaco citotóxico); assim, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento de potenciais reações adversas. Devido à escassez de dados em doentes com compromisso hepático moderado e grave, não pode ser dada uma recomendação de dose específica (ver secção 5.2).

##### População pediátrica

Não existe utilização relevante de enfortumab vedotina na população pediátrica para a indicação de cancro urotelial metastático ou localmente avançado.

## Modo de administração

Padcev destina-se a ser administrado por via intravenosa. A dose recomendada tem de ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos. Enfortumab vedotina não pode ser administrado por via intravenosa sob a forma de injeção direta ou bólus.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações cutâneas

As reações cutâneas associadas com enfortumab vedotina são resultado da ligação de enfortumab vedotina à Nectina-4 expressa na pele. Febre ou sintomas gripais podem ser o primeiro sinal de uma reação cutânea grave, e se isso ocorrer, os doentes devem ser observados.

Foram notificadas reações cutâneas ligeiras a moderadas, predominantemente erupção cutânea maculopapular, com enfortumab vedotina. A incidência de reações cutâneas ocorreu com uma taxa mais elevada quando enfortumab vedotina foi administrado em combinação com pembrolizumab em comparação com enfortumab vedotina em monoterapia. (ver secção 4.8). Também ocorreram reações adversas cutâneas graves, incluindo SJS e NET, com desfecho fatal, em doentes tratados com enfortumab vedotina, predominantemente durante o primeiro ciclo de tratamento.

Os doentes devem ser monitorizados a partir do primeiro ciclo e ao longo do tratamento para detetar reações cutâneas. Para reações cutâneas ligeiras a moderadas, pode ser considerada a utilização de tratamento apropriado, tais como corticosteroides tópicos ou anti-histamínicos. Em caso de suspeita de SJS ou NET, ou em caso de surgirem lesões bolhosas, suspenda imediatamente o tratamento e referencie para um especialista; a confirmação histológica, incluindo a consideração de múltiplas biópsias, é fundamental para o reconhecimento precoce, pois o diagnóstico e a intervenção podem melhorar o prognóstico. Descontinue Padcev permanentemente se houver confirmação de SJS ou NET, reações cutâneas de Grau 4 ou reações cutâneas recorrentes de Grau 3. Para reações cutâneas de Grau 2 com agravamento, Grau 2 com febre ou reações cutâneas de Grau 3, o tratamento deve ser suspenso até Grau  $\leq 1$  e deve ser considerada a referência para um especialista. Deverá retomar o tratamento ao mesmo nível de dose ou considerar reduzir a dose em um nível (ver secção 4.2).

#### Pneumonite/DPI

Ocorreu pneumonite/DPI grave, potencialmente fatal ou fatal em doentes tratados com enfortumab vedotina. A incidência de pneumonite/DPI, incluindo eventos graves, ocorreu com uma taxa mais elevada quando enfortumab vedotina foi administrado em combinação com pembrolizumab em comparação com enfortumab vedotina em monoterapia (ver secção 4.8).

Monitorize os doentes quanto a sinais e sintomas indicativos de pneumonite/DPI, tais como hipóxia, tosse, dispneia ou presença de infiltrados intersticiais em exames radiológicos. Os corticosteroides

devem ser administrados em acontecimentos adversos de Grau  $\geq 2$  (por ex., dose inicial 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguida por uma redução gradual).

Suspenda Padcev em caso de pneumonite/DPI de Grau 2 e considere reduzir a dose. Descontinue Padcev permanentemente em caso de pneumonite/DPI de Grau  $\geq 3$  (ver secção 4.2).

### Hiperglicemia

Ocorreu hiperglicemia e cetoacidose diabética (CAD), incluindo eventos fatais, em doentes com e sem diabetes mellitus preexistente e que foram tratados com enfortumab vedotina (ver secção 4.8). A hiperglicemia ocorreu mais frequentemente em doentes com hiperglicemia preexistente ou índice de massa corporal elevado ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Os doentes com HbA1c basal  $\geq 8\%$  foram excluídos dos estudos clínicos. A glicemia deve ser monitorizada antes da administração da dosagem e periodicamente ao longo do tratamento, conforme for indicado clinicamente, nos doentes com, ou em risco de diabetes mellitus ou hiperglicemia. Se a glicemia estiver elevada  $> 13,9$  mmol/l ( $> 250$  mg/dl), deve-se suspender Padcev até a glicemia ser  $\leq 13,9$  mmol/l ( $\leq 250$  mg/dl) e proceder ao tratamento adequado (ver secção 4.2).

### Infeções graves

Foram notificadas infeções graves como sepsia (incluindo desfechos fatais) em doentes tratados com enfortumab vedotina. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento para o aparecimento de possíveis infeções graves.

### Neuropatia periférica

Ocorreu neuropatia periférica, predominantemente neuropatia sensitiva periférica, durante o tratamento com enfortumab vedotina, incluindo reações de Grau  $\geq 3$  (ver secção 4.8). Os doentes com neuropatia periférica pré-existente de Grau  $\geq 2$  foram excluídos dos estudos clínicos. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sintomas de neuropatia periférica nova ou agravada, uma vez que estes doentes podem exigir o atraso, redução ou descontinuação da dose de enfortumab vedotina (ver Tabela 1). Padcev deve ser descontinuado permanentemente em caso de neuropatia periférica de Grau  $\geq 3$  (ver secção 4.2).

### Afeções oculares

Ocorreram afeções oculares, predominantemente olho seco, em doentes tratados com enfortumab vedotina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados relativamente a afeções oculares. Considere a utilização de lágrimas artificiais como profilaxia para o olho seco e reencaminhamento para avaliação oftalmológica se os sintomas oculares se agravarem ou não melhorarem.

### Extravasão do local da infusão

Foram observadas lesões da pele e dos tecidos moles após a administração de enfortumab vedotina quando houve ocorrência de extravasamento (ver secção 4.8). Assegure uma boa qualidade do acesso venoso antes de iniciar a administração de Padcev e efetue monitorização relativamente a possível extravasão do local de infusão durante a administração. Se ocorrer extravasamento, interrompa a perfusão e monitorize as reações adversas.

### Toxicidade embriofetal e contraceção

As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto (ver secções 4.6 e 5.3). As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a realizar um teste da gravidez no espaço de 7 dias antes de iniciar o tratamento com enfortumab vedotina, e a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 6 meses após a interrupção do tratamento. Os homens a receber tratamento com enfortumab vedotina são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e pelo menos 4 meses após a última dose de Padcev.

## Pack de informação para o doente

O prescritor tem de discutir os riscos da terapêutica com Padcev, incluindo a terapêutica em combinação com pembrolizumab, com o doente. Com cada prescrição, o doente deve receber o folheto informativo para o doente e o cartão do doente.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos formais de interação fármaco-fármaco com enfortumab vedotina. A administração concomitante de enfortumab vedotina e medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 (substratos) não representa um risco clinicamente relevante de indução de interações farmacocinéticas (ver secção 5.2).

#### Efeitos de outros medicamentos sobre enfortumab vedotina

##### *Inibidores, substratos ou indutores do CYP3A4*

Com base num modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK), a utilização concomitante de enfortumab vedotina com cetoconazol (uma gp-P combinada e um inibidor forte do CYP3A) está prevista aumentar a  $C_{\text{máx}}$  de MMAE e a AUC exposta em menor grau, sem alteração da exposição ao conjugado anticorpo-fármaco (CAF). É recomendada precaução no caso de tratamento concomitante com inibidores do CYP3A4. Os doentes que estejam a receber inibidores fortes do CYP3A4 concomitantemente (p. ex., boceprevir, claritromicina, cobicistate, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) devem ser monitorizados mais cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade.

Não está previsto que MMAE não conjugado altere a AUC de medicamentos concomitantes que sejam substratos do CYP3A4 (p. ex., midazolam).

Indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, erva-de-são-joão [*Hypericum perforatum*]) podem diminuir a exposição de MMAE não conjugado com efeito moderado (ver secção 5.2).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nos doentes do sexo masculino e feminino

Recomenda-se que as doentes do sexo feminino com potencial para engravidar realizem testes de gravidez no período de 7 dias antes de iniciar o tratamento. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e pelo menos 6 meses depois de interromper o tratamento. Os homens a receber tratamento com enfortumab vedotina são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e pelo menos 4 meses após a última dose de Padcev.

#### Gravidez

Padcev pode ser nocivo para o feto quando administrado em mulheres grávidas, com base nas observações dos estudos em animais. Os estudos do desenvolvimento embriofetal em ratos do sexo feminino demonstraram que a administração intravenosa de enfortumab vedotina resultou na redução do número de fetos viáveis, redução do tamanho da ninhada e aumento das reabsorções precoces (ver secção 5.3). Padcev não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

### Amamentação

Desconhece-se se enfortumab vedotina é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Padcev e durante, pelo menos, 6 meses após a última dose.

### Fertilidade

Nos ratos, a administração de doses repetidas de enfortumab vedotina resultou em toxicidade testicular e pode comprometer a fertilidade masculina. O MMAE demonstrou ter propriedades aneugénicas (ver secção 5.3). Por isso, os homens a receber tratamento com este medicamento são aconselhados a congelar e armazenar amostras do esperma antes do tratamento. Não existem dados sobre o efeito de Padcev na fertilidade humana.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Padcev sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

#### Enfortumab vedotina em monoterapia

A segurança de enfortumab vedotina em monoterapia foi avaliada em 793 doentes que receberam pelo menos uma dose de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina em dois estudos de fase 1 (EV-101 e EV-102), três estudos de fase 2 (EV-103, EV-201 e EV-203) e num estudo de fase 3 (EV-301) (ver Tabela 3). Os doentes foram expostos a enfortumab vedotina com uma mediana de tempo durante 4,7 meses (intervalo: 0,3 a 55,7 meses).

As reações adversas mais frequentes com enfortumab vedotina foram alopecia (47,7%), apetite diminuído (47,2%), fadiga (46,8%), diarreia (39,1%), neuropatia sensitiva periférica (38,5%), náuseas (37,8%), prurido (33,4%), disgeusia (30,4%), anemia (29,1%), peso diminuído (25,2%), erupção cutânea maculopapular (23,6%), xerose cutânea (21,8%), vômito (18,7%), aspartato aminotransferase aumentada (17%), hiperglicemia (14,9%), olho seco (12,7%), alanina aminotransferase aumentada (12,7%) e erupção cutânea (11,6%).

As reações adversas graves mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) foram diarreia (2,1%) e hiperglicemia (2,1%). Vinte e um por cento dos doentes descontinuaram permanentemente enfortumab vedotina devido a reações adversas; a reação adversa mais frequente ( $\geq 2\%$ ) que resultou na descontinuação da dose foi a neuropatia sensitiva periférica (4,8%). Ocorreram reações adversas que resultaram na interrupção da dose em 62% dos doentes; as reações adversas mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) que resultaram na interrupção da dose foram neuropatia sensitiva periférica (14,8%), fadiga (7,4%), erupção cutânea maculopapular (4%), aspartato aminotransferase aumentada (3,4%), alanina aminotransferase aumentada (3,2%), anemia (3,2%), hiperglicemia (3,2%), número de neutrófilos diminuído (3%), diarreia (2,8%), erupção cutânea (2,4%) e neuropatia motora periférica (2,1%). Trinta e oito por cento dos doentes necessitaram de uma redução da dose devido a uma reação adversa; as reações adversas mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) que resultaram numa redução da dose foram neuropatia sensitiva periférica (10,3%), fadiga (5,3%), erupção cutânea maculopapular (4,2%) e apetite diminuído (2,1%).

#### Enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab

Quando enfortumab vedotina é administrado em combinação com pembrolizumab, consulte o RCM de pembrolizumab antes do início do tratamento.

A segurança de enfortumab vedotina foi avaliada em combinação com pembrolizumab em 564 doentes que receberam pelo menos uma dose de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab num estudo de fase 2 (EV-103) e num estudo de fase 3 (EV-302) (ver Tabela 3). Os

doentes foram expostos a enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab com uma mediana de tempo de 9,4 meses (intervalo: 0,3 a 34,4 meses).

As reações adversas mais frequentes com enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab foram neuropatia sensitiva periférica (53,4%), prurido (41,1%), fadiga (40,4%), diarreia (39,2%), alopecia (38,5%), erupção cutânea maculopapular (36%), peso diminuído (36%), apetite diminuído (33,9%), náuseas (28,4%), anemia (25,7%), disgeusia (24,3%), xerose cutânea (18,1%), alanina aminotransferase aumentada (16,8%), hiperglicemia (16,7%), aspartato aminotransferase aumentada (15,4%), olho seco (14,4%), vômito (13,3%), erupção maculosa (11,3%), hipotireoidismo (10,5%) e neutropenia (10,1%).

As reações adversas graves mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) foram diarreia (3%) e pneumonite (2,3%). Trinta e seis por cento dos doentes descontinuaram permanentemente enfortumab vedotina devido a reações adversas; as reações adversas mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) que resultaram na descontinuação foram neuropatia sensitiva periférica (12,2%) e erupção cutânea maculopapular (2%).

Ocorreram reações adversas que resultaram na interrupção da dose de enfortumab vedotina em 72% dos doentes. As reações adversas mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) que resultaram na interrupção da dose foram neuropatia sensitiva periférica (17%), erupção cutânea maculopapular (6,9%), diarreia (4,8%), fadiga (3,7%), pneumonite (3,7%), hiperglicemia (3,4%), neutropenia (3,2%), alanina aminotransferase aumentada (3%), prurido (2,3%) e anemia (2%).

As reações adversas que resultaram numa redução da dose de enfortumab vedotina ocorreram em 42,4% dos doentes. As reações adversas mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) que resultaram numa redução da dose foram neuropatia sensitiva periférica (9,9%), erupção cutânea maculopapular (6,4%), fadiga (3,2%), diarreia (2,3%) e neutropenia (2,1%).

#### Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos de enfortumab vedotina em monoterapia ou em combinação com pembrolizumab, ou notificadas da utilização após a comercialização de enfortumab vedotina estão listadas nesta secção por categoria de frequência. As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 3. Reações adversas em doentes tratados com enfortumab vedotina**

	<b>Monoterapia</b>	<b>Em combinação com pembrolizumab</b>
<b>Infecções e infestações</b>		
Frequentes	Sepsia	Sepsia
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		
Muito frequentes	Anemia	Anemia
Desconhecida <sup>1</sup>	Neutropenia, neutropenia febril, número de neutrófilos diminuído	Neutropenia, neutropenia febril, número de neutrófilos diminuído
<b>Doenças endócrinas</b>		
Muito frequentes		Hipotireoidismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		
Muito frequentes	Hiperglicemia, apetite diminuído	Hiperglicemia, apetite diminuído
Desconhecida <sup>1</sup>	Cetoacidose diabética	Cetoacidose diabética
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		
Muito frequentes	Neuropatia sensitiva periférica, disgeusia	Neuropatia sensitiva periférica, disgeusia

Frequentes	Neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensomotora periférica, parestesia, hipostesia, perturbação da marcha, fraqueza muscular	Neuropatia motora periférica, neuropatia sensomotora periférica, parestesia, hipostesia, perturbação da marcha, fraqueza muscular
Pouco frequentes	Polineuropatia desmielinizante, polineuropatia, neurotoxicidade, disfunção motora, disestesia, atrofia muscular, neuralgia, paralisia do nervo peroneal, perda sensorial, sensação de ardor na pele, sensação de ardor	Neurotoxicidade, disestesia, miastenia grave, neuralgia, paralisia do nervo peroneal, sensação de ardor na pele
<b>Afecções oculares</b>		
Muito frequentes	Olho seco	Olho seco
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		
Muito frequentes		Pneumonite/DPI <sup>2</sup>
Frequentes	Pneumonite/DPI <sup>2</sup>	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		
Muito frequentes	Diarreia, vômito, náuseas	Diarreia, vômito, náuseas
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		
Muito frequentes	Alopécia, prurido, erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, xerose cutânea	Alopécia, prurido, erupção cutânea maculopapular, xerose cutânea, erupção maculosa
Frequentes	Erupção medicamentosa, exfoliação cutânea, conjuntivite, dermatite bolhosa, bolha, estomatite, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, eritema, erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção vesiculosa	Erupção cutânea, exfoliação cutânea, conjuntivite, dermatite bolhosa, bolha, estomatite, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, eritema, erupção eritematosa, erupção papulosa, erupção maculosa, erupção pruriginosa, erupção vesiculosa, eritema multiforme, dermatite
Pouco frequentes	Dermatite exfoliativa generalizada, eritema multiforme, erupção exfoliativa, penfigóide, erupção maculovesicular, dermatite, dermatite alérgica, dermatite de contacto, intertrigo, irritação cutânea, dermatite de estase, vesícula sanguinolenta	Erupção medicamentosa, dermatite exfoliativa generalizada, erupção exfoliativa, penfigóide, dermatite de contacto, intertrigo, irritação cutânea, dermatite de estase
Desconhecido <sup>1</sup>	Necrólise epidérmica tóxica, hiperpigmentação cutânea, descoloração cutânea, alteração da pigmentação, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica, exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado com fármacos	Necrólise epidérmica tóxica, hiperpigmentação cutânea, descoloração cutânea, alteração da pigmentação, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica, exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado com fármacos
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		
Frequentes		Miosite
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		
Muito frequentes	Fadiga	Fadiga
Frequentes	Extravasão do local da perfusão	Extravasão do local da perfusão
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		

Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, peso diminuído	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, peso diminuído
Frequentes		Lipase aumentada
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>		
Frequentes	Reação associada a perfusão intravenosa	Reação associada a perfusão intravenosa

<sup>1</sup>Com base na experiência global após a comercialização.

<sup>2</sup>Inclui: síndrome de dificuldade respiratória aguda, doença pulmonar autoimune, doença pulmonar imunomediada, doença pulmonar intersticial, opacidade do pulmão, pneumonia em organização, pneumonite, fibrose pulmonar, toxicidade pulmonar e sarcoidose.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Imunogenicidade

No total, 697 doentes foram testados relativamente à imunogenicidade para enfortumab vedotina 1,25 mg/kg em monoterapia; 16 doentes tiveram confirmação no início do estudo de positividade para anticorpos antifármaco (AAF) e, nos doentes negativos no início do estudo (N=681), um total de 24 (3,5%) eram positivos após o início do estudo.

No total, 490 doentes foram testados relativamente à imunogenicidade contra enfortumab vedotina após enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab; 24 doentes tiveram confirmação no início do estudo de positividade para AAF e, nos doentes negativos no início do estudo (N=466), um total de 14 (3%) eram positivos após o início do estudo. A incidência da formação de anticorpos contra enfortumab vedotina emergentes do tratamento foi consistente na avaliação após a administração de enfortumab vedotina em monoterapia e em combinação com pembrolizumab.

Devido ao número limitado de doentes com anticorpos contra Padcev, não podem ser retiradas conclusões sobre um possível efeito da imunogenicidade sobre a eficácia, a segurança ou a farmacocinética.

##### Reações cutâneas

Nos estudos clínicos de enfortumab vedotina em monoterapia, ocorreram reações cutâneas em 57% (452) dos 793 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Ocorreram reações cutâneas graves (Grau 3 ou 4) em 14% (108) dos doentes e uma maioria destas reações incluiu erupção cutânea maculopapular, estomatite, erupção eritematosa, erupção cutânea ou erupção medicamentosa. A mediana de tempo até ao aparecimento de reações cutâneas graves foi de 0,7 meses (intervalo: 0,1 a 8,2 meses). Ocorreram reações cutâneas graves em 4,3% (34) dos doentes. Dos doentes que experienciaram reações cutâneas e que tinham dados relacionados com a resolução (N=366), 61% apresentaram uma resolução total, 24% apresentaram uma melhoria parcial, e 15% não apresentaram qualquer melhoria aquando da última avaliação. Dos 39% de doentes com reações cutâneas residuais na última avaliação, 38% tinham eventos de Grau  $\geq 2$ .

Nos estudos clínicos de enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab, ocorreram reações cutâneas em 70% (392) dos 564 doentes e a maioria destas reações cutâneas incluiu erupção cutânea maculopapular, erupção maculosa e erupção papulosa. Ocorreram reações cutâneas graves (Grau 3 ou 4) em 17% (97) dos doentes (Grau 3: 16%, Grau 4: 1%). A mediana de tempo até ao aparecimento de reações cutâneas graves foi de 1,7 meses (intervalo: 0,1 a 17,2 meses). Dos doentes que experienciaram reações cutâneas e que tinham dados relacionados com a resolução (N=391), 59% apresentaram uma resolução total, 30% apresentaram uma melhoria parcial e 10% não apresentaram qualquer melhoria aquando da última avaliação. Dos 41% de doentes com reações cutâneas residuais na última avaliação, 27% tinham eventos de Grau  $\geq 2$ .

### Pneumonite/DPI

Nos estudos clínicos de enfortumab vedotina em monoterapia, ocorreu pneumonite/DPI em 26 (3,3%) dos 793 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Menos de 1% dos doentes apresentaram pneumonite/DPI grave (Grau 3 ou 4) (Grau 3: 0,5%, Grau 4: 0,3%). A Pneumonite/DPI levou a descontinuação de enfortumab vedotina em 0,5% dos doentes. Não existiram mortes por pneumonite/DPI. A mediana de tempo até ao aparecimento de qualquer grau de pneumonite/DPI foi 2,7 meses (intervalo: 0,6 a 6,0 meses) e a mediana de duração de pneumonite/DPI foi 1,6 meses (intervalo: 0,1 a 43,0 meses). Dos 26 doentes que experienciaram pneumonite/DPI, 8 (30,8%) tiveram resolução dos sintomas.

Nos estudos clínicos de enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab, ocorreu pneumonite/DPI em 58 (10,3%) dos 564 doentes. Ocorreu pneumonite/DPI grave (Grau 3 ou 4) em 20 doentes (Grau 3: 3,0%, Grau 4: 0,5%). A pneumonite/DPI levou à descontinuação de enfortumab vedotina em 2,1% dos doentes. Dois doentes sofreram um evento fatal de pneumonite/DPI. A mediana de tempo até ao aparecimento de qualquer grau de pneumonite/DPI foi de 4 meses (intervalo: 0,3 a 26,2 meses).

### Hiperglicemia

Nos estudos clínicos de enfortumab em monoterapia, ocorreu hiperglicemia (glicemia > 13,9 mmol/l) em 17% (133) dos 793 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Ocorreram eventos graves de hiperglicemia em 2,5% dos doentes, 7% dos doentes desenvolveram hiperglicemia grave (Grau 3 ou 4) e 0,3% dos doentes tiveram eventos fatais, um evento de hiperglicemia e um evento de cetoacidose diabética. A incidência de hiperglicemia de Grau 3-4 aumentou consistentemente em doentes com maior índice de massa corporal e em doentes com um maior nível de hemoglobina A1C (HbA1c) no início do estudo. A mediana de tempo até ao aparecimento de hiperglicemia foi de 0,5 meses (intervalo: 0 a 20,3). Dos doentes que experienciaram hiperglicemia e que tinham dados relacionados com a resolução (N=106), 66% apresentaram uma resolução total, 19% apresentaram uma melhoria parcial e 15% não apresentaram qualquer melhoria aquando da última avaliação. Dos 34% de doentes com hiperglicemia residual na última avaliação, 64% tinham eventos de Grau  $\geq 2$ .

### Neuropatia periférica

Nos estudos clínicos, de enfortumab vedotina em monoterapia, ocorreu neuropatia periférica em 53% (422) dos 793 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Cinco por cento dos doentes apresentaram neuropatia periférica grave (Grau 3 ou 4), incluindo acontecimentos sensoriais e motores. A mediana de tempo até ao aparecimento de neuropatia periférica de Grau  $\geq 2$  foi de 5 meses (intervalo: 0,1 a 20,2). Dos doentes que experienciaram neuropatia e que tinham dados relacionados com a resolução (N=340), 14% apresentaram uma resolução total, 46% apresentaram uma melhoria parcial, e 41% não apresentaram qualquer melhoria aquando da última avaliação. Dos 86% de doentes com neuropatia residual na última avaliação, 51% tinham eventos de Grau  $\geq 2$ .

### Afeções oculares

Nos estudos clínicos de enfortumab vedotina em monoterapia, 30% dos doentes apresentaram olho seco durante o tratamento com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. O tratamento foi interrompido em 1,5% dos doentes e 0,1% dos doentes descontinuaram o tratamento permanentemente devido ao olho seco. Olho seco grave (Grau 3) apenas ocorreu em 3 doentes (0,4%). A mediana de tempo até ao aparecimento de olho seco foi de 1,7 meses (intervalo: 0 a 30,6 meses).

### Populações especiais

#### Idosos

Enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab foi estudado em 173 doentes < 65 anos e 391 doentes ≥ 65 anos. Em geral, as frequências de reações adversas foram mais elevadas em doentes com ≥ 65 anos de idade em comparação com os doentes com < 65 anos de idade, especialmente para reações adversas graves (56,3% e 35,3%, respetivamente) e acontecimentos de ≥ Grau 3 (80,3% e 64,2%, respetivamente), similar ao observado com a quimioterapia comparadora.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com enfortumab vedotina. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto a reações adversas e o tratamento de suporte deve ser administrado conforme apropriado, tendo em consideração a semivida de 3,6 dias (CAF) e de 2,6 dias (MMAE).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01FX13

#### Mecanismo de ação

Enfortumab vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco (CAF) dirigido à Nectina-4, uma proteína de adesão localizada na superfície das células do cancro urotelial. É constituído por um anticorpo IgG1 Kappa totalmente humano, conjugado com o agente disruptor de antimicrotúbulos MMAE através de um ligando maleimidocaproil valina-citrulina clivável por protease. Os dados não clínicos sugerem que a atividade anticancerígena de enfortumab vedotina se deve à ligação do CAF às células com expressão da Nectina-4, seguida pela internalização do complexo CAF-Nectina-4 e a libertação de MMAE por clivagem proteolítica. A libertação de MMAE desagrega a rede de microtúbulos no interior da célula e induz subsequentemente a paragem do ciclo celular, apoptose, e a morte celular imunogénica. O MMAE libertado pelas células alvo de enfortumab vedotina pode difundir-se para células circundantes com baixa expressão de Nectina-4, resultando em morte celular citotóxica. A combinação de enfortumab vedotina com inibidores PD-1 resulta numa atividade antitumoral aumentada, consistente com os mecanismos complementares da citotoxicidade celular induzida por MMAE e com a indução de morte celular imunogénica, assim como a regulação ascendente da função imune pela inibição do PD-1.

#### Eletrofisiologia cardíaca

Na dose recomendada de 1,25 mg/kg, com base nos dados de ECG obtidos de um estudo em doentes com cancro urotelial avançado, enfortumab vedotina não prolongou o intervalo QTc médio numa extensão clinicamente relevante.

#### Eficácia e segurança clínicas

*Enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab*

## Cancro urotelial metastático ou localmente avançado previamente não tratado

### EV-302 (KEYNOTE-A39)

A eficácia de Padcev em combinação com pembrolizumab foi avaliada no estudo EV-302 (KEYNOTE-A39), um estudo em regime aberto, aleatorizado, multicêntrico de fase 3 que incluiu 886 doentes com cancro urotelial metastático ou irressecável que não receberam terapêutica sistémica prévia para a doença metastática ou localmente avançada. Os doentes que receberam quimioterapia neoadjuvante ou os doentes que receberam quimioterapia adjuvante após uma cistectomia foram incluídos no estudo caso a ocorrência se verificasse > 12 meses relativamente à conclusão da terapêutica. Os doentes foram considerados não elegíveis para cisplatina se cumprissem pelo menos um dos seguintes critérios: taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30-59 ml/min, índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)  $\geq 2$ , défice auditivo de Grau  $\geq 2$  ou insuficiência cardíaca de Classe III da *New York Heart Association* (NYHA).

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab (braço A) ou quimioterapia contendo platina (cisplatina ou carboplatina) e gemcitabina (braço B). Os doentes no braço A receberam 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias, seguido de 200 mg de pembrolizumab no Dia 1 de um ciclo de 21 dias, aproximadamente 30 minutos após a administração de enfortumab vedotina. Os doentes no braço B receberam 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina administrada nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias com 70 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina ou carboplatina (AUC = 4,5 ou 5 mg/ml/min de acordo com as diretrizes locais) administrada no Dia 1 de um ciclo de 21 dias. O tratamento foi continuado até ocorrer progressão da doença, um nível de toxicidade inaceitável ou conclusão do número máximo de ciclos de tratamento (quimioterapia, 6 ciclos; pembrolizumab, 35 ciclos; enfortumab vedotina, sem máximo definido).

Os doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia contendo gemcitabina e platina foram autorizados a receber imunoterapia de manutenção (p. ex., avelumab). A aleatorização foi estratificada por elegibilidade para cisplatina (elegíveis *versus* não elegíveis), expressão de PD-L1 (CPS  $\geq 10$  *versus* CPS < 10) e presença de metástases hepáticas (presentes *versus* ausentes). A expressão de PD-L1 foi baseada no kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Foram excluídos do estudo os doentes com metástases ativas no SNC, neuropatia sensitiva ou motora atual de Grau  $\geq 2$ , diabetes não controlada, definida como hemoglobina A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  ou HbA1c  $\geq 7\%$  com sintomas de diabetes associados, doença autoimune ou uma condição médica que exigisse imunossupressão, pneumonite ou outras formas de doença pulmonar intersticial.

A idade mediana foi de 69 anos (intervalo: 22 a 91); 77% dos doentes eram do sexo masculino; e a maioria de raça Branca (67%) ou Asiática (22%). Os doentes apresentavam um índice de desempenho ECOG de 0 (49%), 1 (47%) ou 2 (3%) no início do estudo. Quarenta e sete por cento dos doentes tinham uma HbA1c documentada no início do estudo de <5,7%. No início do estudo, 95% dos doentes tinham cancro urotelial metastático e 5% dos doentes tinham cancro urotelial irressecável. Setenta e dois por cento dos doentes apresentavam metástases viscerais no início do estudo, incluindo 22% com metástases hepáticas. Oitenta e cinco por cento dos doentes tinham histologia de carcinoma urotelial (CU), 6% tinham CU com diferenciação escamosa mista e 2% tinham CU com outras variantes histológicas mistas. Quarenta e seis por cento dos doentes não eram elegíveis para cisplatina e 54% eram elegíveis para cisplatina durante a aleatorização. Dos 877 doentes testados que possuíam tecidos passíveis de avaliação para expressão de PD-L1, 58% dos doentes tinham tumores que expressavam PD-L1 com um CPS  $\geq 10$  e 42% tinham tumores que expressavam PD-L1 com um CPS <10. A mediana do tempo de *follow-up* foi de 17,3 meses (intervalo: 0,3 a 37,2).

As medidas primárias dos resultados de eficácia foram a Sobrevida Global (OS) e a Sobrevida Livre de Progressão (PFS), conforme avaliadas por BICR de acordo com RECIST v1.1. As medidas secundárias dos resultados de eficácia incluíram a Taxa de Resposta Objetiva (ORR), conforme avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1.

O estudo demonstrou melhorias estatisticamente significativas na OS, PFS e ORR para doentes aleatorizados para enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab em comparação com quimioterapia contendo platina e gemcitabina.

A Tabela 4 e as Figuras 1 e 2 resumem os resultados da eficácia no estudo EV-302.

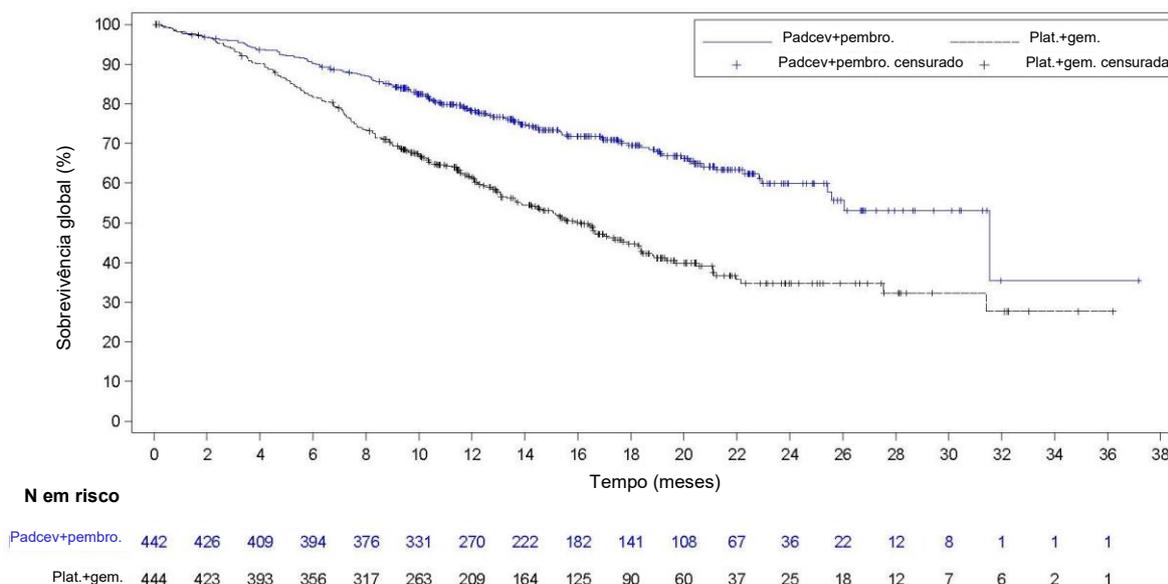
**Tabela 4. Resultados da eficácia no EV-302**

<b>Parâmetro de avaliação final</b>	<b>Padcev + pembrolizumab n=442</b>	<b>Gemcitabina + platina n=444</b>
<b>Sobrevivência Global</b>		
Número (%) de doentes com eventos	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediana, em meses (IC 95%) <sup>a</sup>	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (IC 95%)	0,468 (0,376; 0,582)	
Valor p bilateral <sup>c</sup>	< 0,00001	
<b>Sobrevivência Livre de Progressão<sup>d</sup></b>		
Número (%) de doentes com eventos	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediana, em meses (IC 95%) <sup>a</sup>	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (IC 95%)	0,450 (0,377; 0,538)	
Valor p bilateral <sup>c</sup>	< 0,00001	
<b>Taxa de Resposta Objetiva (RC + RP)<sup>d,f</sup></b>		
ORR confirmada (%) (IC 95%) <sup>e</sup>	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Valor p bilateral <sup>g</sup>	< 0,00001	
<b>Duração da Resposta<sup>d,f</sup></b>		
Mediana, em meses (IC 95%) <sup>a</sup>	NR (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

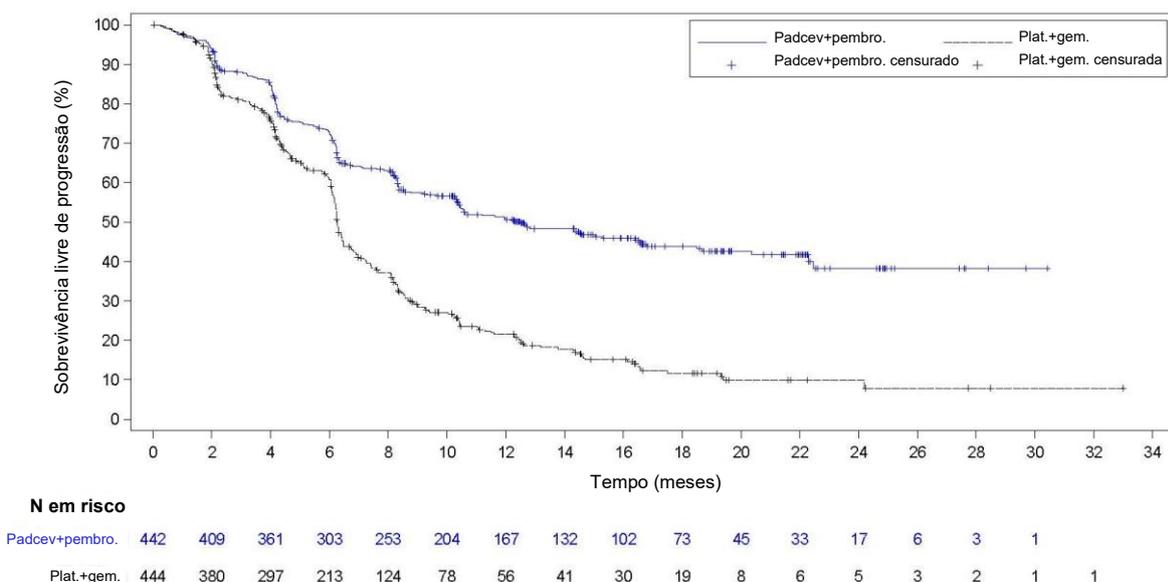
<sup>e</sup> NR = não alcançado.

- Com base no método de transformação de log-log complementar (Collett, 1994).
- Baseado no modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox. Um *hazard ratio* < 1 favorece o braço de enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab.
- Com base no teste de log-rank estratificado.
- Avaliado por BICR utilizando RECIST v1.1.
- Baseado no método de Clopper-Pearson (Clopper 1934).
- Inclui apenas doentes com doença mensurável no início do estudo (n=437 para enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab, n=441 para gemcitabina mais platina). A duração da resposta foi estimada para os doentes com resposta.
- Com base no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por expressão de PD-L1, elegibilidade para cisplatina e metástases hepáticas.

**Figura 1. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência global, EV-302**



**Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão, EV-302**



*Enfortumab vedotina em monoterapia*

Cancro urotelial metastático ou localmente avançado previamente tratado

EV-301

A eficácia de Padcev em monoterapia foi avaliada no estudo EV-301, em regime aberto, aleatorizado, multicêntrico de fase 3 que incluiu 608 doentes com cancro urotelial metastático ou localmente avançado previamente tratados com quimioterapia contendo platina e um inibidor do recetor de morte celular programada 1 (PD-1) ou do ligando de morte celular programada 1 (PD-L1). O *endpoint* primário do estudo foi a Sobrevivência Global (OS) e os *endpoints* secundários incluíram Sobrevivência Livre de Progressão (PFS) e Taxa de Resposta Objetiva (ORR) [PFS e ORR foram avaliadas pelo investigador usando RECIST v1.1]. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber enfortumab vedotina 1,25 mg/kg nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias ou uma das seguintes quimioterapias, de acordo com a decisão do investigador: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (38%), paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (36%) ou vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (25%) no Dia 1 de um ciclo de 21 dias.

Foram excluídos do estudo os doentes com metástases ativas no SNC, neuropatia sensitiva ou motora atual de grau  $\geq 2$ , antecedentes conhecidos de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH, com VIH 1 ou 2), hepatite B ou C ativa, ou diabetes não controlada, definida como HbA1c  $\geq 8\%$  ou HbA1c  $\geq 7\%$  com sintomas de diabetes associados.

A idade média foi de 68 anos (intervalo: 30 a 88 anos), sendo 77% dos doentes do sexo masculino e a maioria dos doentes de raça branca (52%) ou asiática (33%). Todos os doentes apresentavam um índice de desempenho do ECOG de 0 (40%) ou 1 (60%) no início do estudo. Noventa e cinco por cento (95%) dos doentes tinham doença metastática e 5% tinham doença localmente avançada. Oitenta por cento dos doentes apresentavam metástases viscerais, incluindo 31% com metástases hepáticas. Setenta e seis por cento dos doentes apresentavam histologia de cancro urotelial/cancro de células de transição (CCT), 14% apresentavam cancro urotelial misto e aproximadamente 10% tinham outras variantes histológicas. No total, 76 (13%) doentes tinham recebido  $\geq 3$  linhas de terapêutica sistémica anterior. Cinquenta e dois por cento (314) dos doentes tinham recebido anteriormente um inibidor do PD-1, 47% (284) receberam anteriormente um inibidor do PD-L1 e, adicionalmente, 1% (9) dos doentes tinham recebido anteriormente inibidores do PD-1 e do PD-L1. Apenas 18% (111) dos doentes apresentaram resposta à terapêutica anterior com um inibidor do PD-1 ou PD-L1. Sessenta e três por cento (383) dos doentes tinham recebido anteriormente regimes baseados em cisplatina, 26% (159) tinham recebido anteriormente regimes baseados em carboplatina e, adicionalmente, 11% (65) receberam regimes baseados em cisplatina e carboplatina.

A Tabela 5 resume os resultados da eficácia no estudo EV-301, após uma mediana de tempo acompanhada de 11,1 meses (IC 95%: 10,6 a 11,6).

**Tabela 5. Resultados da eficácia no estudo EV-301**

<b>Parâmetro de avaliação final</b>	<b>Padcev n=301</b>	<b>Quimioterapia n=307</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
Número (%) de doentes com eventos	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana, em meses (IC 95%)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,702 (0,556; 0,886)	
Valor p unilateral	0,00142*	
<b>Sobrevivência Livre de Progressão<sup>†</sup></b>		
Número (%) de doentes com eventos	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana, em meses (IC 95%)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,615 (0,505; 0,748)	
Valor p unilateral	< 0,00001 <sup>‡</sup>	
<b>Taxa de Resposta Objetiva (RC + RP)<sup>†</sup></b>		
ORR (%) (IC 95%)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valor p unilateral	< 0,001 <sup>§</sup>	
Taxa de resposta completa (%)	4,9	2,7
Taxa de resposta parcial (%)	35,8	15,2
<b>Duração da Resposta nos doentes com resposta</b>		
Mediana, em meses (IC 95%)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

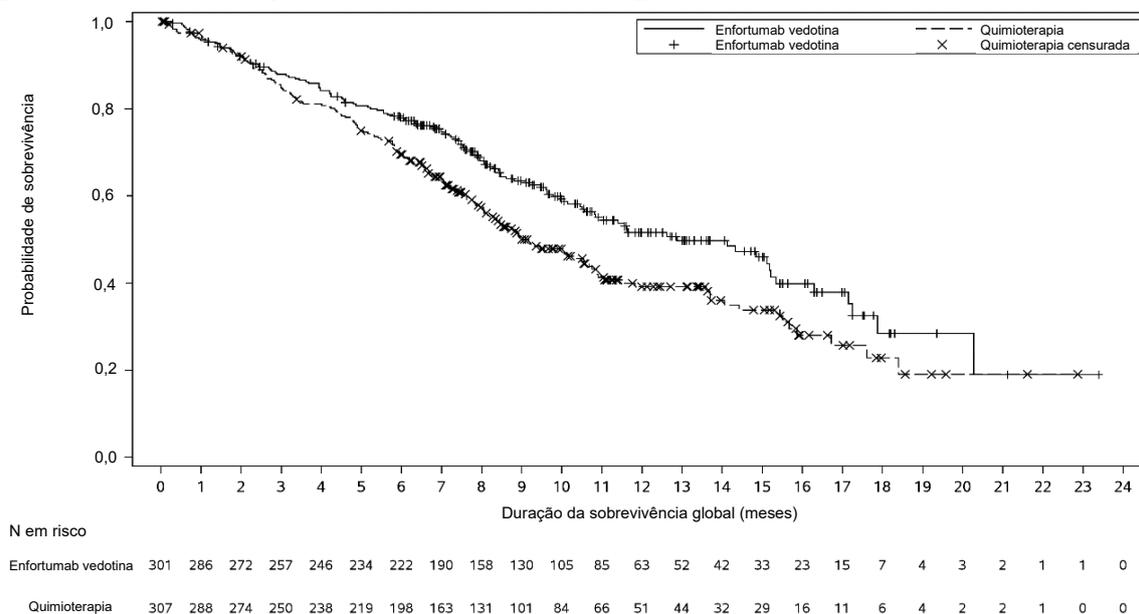
\*limite de eficácia pré-determinado = 0,00679, unilateral (ajustado em função das 301 mortes observadas)

†avaliado pelo investigador de acordo com os critérios RECIST v1.1

‡limite de eficácia pré-determinado = 0,02189, unilateral (ajustado em função dos 432 acontecimentos PFS1 observados)

§limite de eficácia pré-determinado = 0,025, unilateral (ajustado pela fração de informação de 100%)

Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência global, EV-301



## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com enfortumab vedotina em todos os subgrupos da população pediátrica com cancro urotelial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Distribuição

A estimativa média do volume de distribuição do CAF no estado estacionário foi de 12,8 l após 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina. *In vitro*, a ligação de MMAE não conjugado às proteínas plasmáticas humanas situou-se entre 68% e 82%. Não é provável que o MMAE não conjugado desloque ou seja deslocada por medicamentos com forte ligação a proteínas. Os estudos *in vitro* indicam que o MMAE não conjugado é um substrato da glicoproteína-P.

### Biotransformação

Uma pequena fração de MMAE não conjugado libertada por enfortumab vedotina é metabolizada. Os dados *in vitro* indicam que o metabolismo de MMAE não conjugado ocorre principalmente por oxidação através do CYP3A4.

### Eliminação

A clearance média do CAF e de MMAE não conjugado nos doentes foi de 0,11 l/h e 2,11 l/h, respetivamente. A eliminação do CAF apresentou um declínio multiexponencial, com uma semivida de 3,6 dias. A eliminação de MMAE não conjugado aparentou estar limitada pela taxa de libertação a partir de enfortumab vedotina. A eliminação de MMAE não conjugado apresentou um declínio multiexponencial, com uma semivida de 2,6 dias.

### Excreção

A excreção de MMAE não conjugado ocorre principalmente nas fezes, com uma menor proporção na urina. Após uma única dose de outro CAF que continha MMAE não conjugado, aproximadamente 24% do total de MMAE não conjugado administrado foi recuperado nas fezes e urina como MMAE não conjugado inalterado ao longo de um período de 1 semana. A maioria de MMAE não conjugado recuperada foi excretada nas fezes (72%). É esperado um perfil de excreção semelhante para o MMAE não conjugado após a administração de enfortumab vedotina.

### Populações especiais

#### Idosos

A análise da farmacocinética da população indica que a idade [intervalo: 24 a 90 anos; 60% (450/748) > 65 anos, 19% (143/748) > 75 anos] não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de enfortumab vedotina.

#### Raça e género

Com base na análise da farmacocinética da população, a raça [69% (519/748) de raça branca, 21% (158/748) de raça asiática, 1% (10/748) de raça negra e 8% (61/748) de raça desconhecida ou outra] e o género [73% (544/748) do sexo masculino] não têm um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de enfortumab vedotina.

#### Compromisso renal

A farmacocinética do CAF e de MMAE não conjugado foi avaliada após a administração de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina em doentes com compromisso renal ligeiro (CrCL > 60-90 ml/min), moderado (CrCL 30-60 ml/min) e grave (CrCL 15-< 30 ml/min). Não foram observadas diferenças significativas na exposição AUC do CAF ou de MMAE não conjugado em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, em comparação com doentes com função renal normal. Enfortumab vedotina não foi avaliado em doentes com doença renal em fase terminal (CrCL < 15 ml/min).

#### Compromisso hepático

Com base na análise da farmacocinética da população utilizando dados dos estudos clínicos em doentes com CU metastático, não foram observadas diferenças significativas na exposição do CAF e foi observado um aumento de 37% e 16% das concentrações médias de MMAE não conjugado em doentes com cancro urotelial metastático ou localmente avançado previamente tratados e previamente não tratados, respetivamente, com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total de 1 a 1,5 x ULN e qualquer valor de AST, ou bilirrubina total ≤ ULN e AST > ULN) em comparação com doentes com função hepática normal. Enfortumab vedotina apenas foi estudado num número limitado de doentes com compromisso hepático moderado (n=5) ou compromisso hepático grave (n=1). Desconhece-se o efeito do compromisso hepático moderado ou grave (bilirrubina total > 1,5 x ULN e qualquer valor de AST) ou da transplantação hepática sobre a farmacocinética do CAF ou de MMAE não conjugado.

### Previsões do modelo farmacocinético de base fisiológica

A utilização concomitante de enfortumab vedotina com cetoconazol (uma gp-P combinada e inibidor forte do CYP3A) prevê o aumento da  $C_{\text{máx}}$  de MMAE não conjugada e a AUC exposta em menor grau, sem alteração na exposição do CAF.

A utilização concomitante de enfortumab vedotina com rifampicina (uma gp-P combinada e indutor forte do CYP3A) prevê a diminuição da  $C_{\text{máx}}$  de MMAE não conjugado e a AUC exposta com efeito moderado, sem alteração na exposição do CAF. O impacto total da rifampicina na  $C_{\text{máx}}$  de MMAE não conjugado pode ser subestimado no modelo PBPK.

A utilização concomitante de enfortumab vedotina não tem efeito previsto sobre a exposição de midazolam (um substrato sensível do CYP3A). Os estudos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicam que o MMAE não conjugado inibe o CYP3A4/5, mas não outras isoformas do CYP450. O MMAE não conjugado não induziu as principais enzimas do CYP450 em hepatócitos humanos.

#### Estudos in vitro

Os estudos *in vitro* indicam que o MMAE não conjugado é um substrato e não um inibidor do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P). Os estudos *in vitro* determinaram que o MMAE não conjugado não foi um substrato da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), da proteína associada a resistência a múltiplos fármacos 2 (MRP2), do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos 1B1 ou 1B3 (OATP1B1 ou OATP1B3), do transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2) ou do transportador de aniões orgânicos 1 ou 3 (OAT1 ou OAT3). O MMAE não conjugado não foi um inibidor da bomba exportadora de sais biliares (BSEP), gp-P, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ou OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos da genotoxicidade demonstraram que o MMAE não tem potencial genotóxico discernível num teste de mutação inversa em bactérias (teste de Ames) ou num ensaio de mutação em linfoma de ratinho L5178Y TK+/- . O MMAE induziu aberrações cromossômicas no teste do micronúcleo em ratos, o que é consistente com a ação farmacológica dos agentes disruptores de microtúbulos.

Foram observadas lesões cutâneas em estudos de dose repetida em ratos (4 e 13 semanas) e em macacos (4 semanas). As alterações cutâneas foram totalmente reversíveis no final do período de recuperação de 6 semanas.

A hiperglicemia notificada nos estudos clínicos esteve ausente em ambos os estudos de toxicidade em ratos e em macacos e não foram encontradas evidências histopatológicas no pâncreas de qualquer uma destas espécies.

Foi observada toxicidade fetal (redução do tamanho da ninhada ou perda total da ninhada) e a redução do tamanho da ninhada refletiu-se num aumento de reabsorções precoces. O peso corporal médio dos fetos sobreviventes no nível de dose de 2 mg/kg apresentou-se reduzido em comparação com o controlo.

As alterações esqueléticas do feto associadas a enfortumab vedotina foram consideradas atrasos de desenvolvimento. Uma dose de 2 mg/kg (aproximadamente semelhante à exposição na dose recomendada para o ser humano) resultou em toxicidade materna, letalidade embriofetal e malformações estruturais que incluíram gastrosquise, má rotação de membro posterior, ausência de pata dianteira, má posição de órgãos internos e fusão do arco cervical. Adicionalmente, foram observadas anomalias esqueléticas (assimetria, fusão, ossificação incompleta e deformação das estérnebras, deformação do arco cervical e ossificação unilateral dos centros torácicos) e peso fetal diminuído.

Foi observada toxicidade testicular, apenas nos ratos, que foi parcialmente revertida no final do período de recuperação de 24 semanas.

Não foram realizados estudos de segurança pré-clínica com enfortumab vedotina em combinação com pembrolizumab.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Histidina  
Cloridrato de histidina monohidratado  
Trealose dihidratada  
Polissorbato 20

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir  
4 anos.

#### Solução reconstituída no frasco para injetáveis

Do ponto de vista microbiológico, após a reconstituição, a solução do(s) frasco(s) para injetáveis deve ser adicionada ao saco de perfusão imediatamente. Se não forem utilizados imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização dos frascos para injetáveis reconstituídos são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas em refrigeração a 2°C–8°C. Não congelar.

#### Solução para dosagem diluída no saco de perfusão

Do ponto de vista microbiológico, após a diluição no saco de perfusão, a solução diluída no saco deve ser administrada ao doente imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização da solução para dosagem diluída são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 16 horas em refrigeração a 2°C–8°C, incluindo o tempo de perfusão. Não congelar.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis por abrir  
Conservar no frigorífico (2°C–8°C).  
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

#### Frasco para injetáveis de Padcev 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de 10 ml, de vidro transparente tipo I, com rolha cinzenta em borracha de bromobutilo, selo de alumínio de 20 mm com anel verde e cápsula de fecho verde. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

#### Frasco para injetáveis de Padcev 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de 10 ml, de vidro transparente tipo I, com rolha cinzenta em borracha de bromobutilo, selo de alumínio de 20 mm com anel prateado e tampa amarela. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Instruções para a preparação e administração

#### Reconstituição no frasco para injetáveis monodose

1. Siga os procedimentos relativos ao correto manuseamento e eliminação de medicamentos anticancerígenos.
2. Utilize uma técnica asséptica apropriada para a reconstituição e preparação das soluções para dosagem.
3. Calcule a dose recomendada com base no peso do doente para determinar o número e dosagem (20 mg ou 30 mg) dos frascos para injetáveis necessários.
4. Proceda à reconstituição de cada frasco para injetáveis conforme descrito em seguida e, se possível, direcione o jato de água estéril para injetáveis ao longo das paredes do frasco para injetáveis e não diretamente para o pó liofilizado.
  - a. Frasco para injetáveis de 20 mg: Adicione 2,3 ml de água estéril para injetáveis, obtendo 10 mg/ml de enfortumab vedotina.
  - b. Frasco para injetáveis de 30 mg: Adicione 3,3 ml de água estéril para injetáveis, obtendo 10 mg/ml de enfortumab vedotina.
5. Rode cada frasco para injetáveis lentamente até dissolver o conteúdo totalmente. Deixe o(s) frasco(s) para injetáveis assentar durante, pelo menos, 1 minuto até as bolhas desaparecerem. Não agite os frascos para injetáveis. Não exponha à luz solar direta.
6. Examine a solução visualmente para verificar a presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela e isenta de partículas visíveis. Elimine qualquer frasco para injetáveis que apresente partículas visíveis ou descoloração.

#### Diluição no saco de perfusão

7. Recolha a quantidade de dose calculada de solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis e transfira para um saco de perfusão.
8. Dilua enfortumab vedotina com qualquer solução injetável de dextrose a 50 mg/ml (5%), cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou lactato de Ringer. O tamanho do saco de perfusão deve ter capacidade para adicionar solvente suficiente até obter uma concentração final de 0,3 mg/ml a 4 mg/ml de enfortumab vedotina.

A solução de dosagem diluída de enfortumab vedotina é compatível com sacos de perfusão intravenosa constituídos por cloreto de polivinil (PVC), etil-vinil acetato, poliolefina tal como polipropileno (PP), ou frascos para injetáveis IV constituídos por polietileno (PE), polietileno tereftalato glicol modificado e conjuntos de perfusão constituídos por PVC com plastificante (bis(2-etilhexil)ftalato (DEHP) ou tris(2-etilhexil)trimelitato (TOTM)), PE e com membranas de filtro (tamanho dos poros: 0,2 – 1,2 µm) constituídas por polietersulfona, difluoreto de polivinilideno ou ésteres de celulose mistos.

9. Homogeneíze a solução diluída por inversão suave. Não agite o saco. Não exponha à luz solar direta.
10. Examine o saco de perfusão visualmente para verificar a presença de partículas e descoloração antes da utilização. A solução reconstituída deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela e isenta de partículas visíveis. Não utilize o saco de perfusão se observar partículas ou descoloração.
11. Elimine qualquer porção não utilizada restante nos frascos para injetáveis monodose.

#### Administração

12. Administre a perfusão ao longo de 30 minutos, através de uma linha intravenosa. Não administre como bólus ou injeção intravenosa direta.

Não foram observadas incompatibilidades entre a solução reconstituída e dispositivos de transferência de sistema fechado constituídos por acrilonitrila butadieno estireno (ABS), acrílico, carvão ativado, monómero de etileno propileno dieno, ABS de metacrilato, policarbonato, poliisopreno, polioximetileno, PP, silicone, aço inoxidável, elastómero termoplástico.

13. Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
14. Durante a administração, recomenda-se a utilização de filtros em linha ou filtros de seringa (tamanho dos poros: 0,2 – 1,2 µm; materiais recomendados: polietersulfona, difluoreto de polivinilideno, ésteres mistos de celulose).

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Países Baixos

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 13 abril 2022

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

12/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.