

Padcev[®]
enfortumabe vedotina

Pó liofilizado para solução injetável
20 mg e 30 mg

PADCEV®
enfortumabe vedotina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável.

PADCEV® (enfortumabe vedotina) é apresentado em frasco-ampola de dose única que contém 20 mg ou 30 mg de enfortumabe vedotina.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de PADCEV® (enfortumabe vedotina) dose única contém 20mg ou 30mg de enfortumabe vedotina. Após reconstituição, cada mL contém 10 mg de enfortumabe vedotina.

enfortumabe vedotina 20mg
Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada e polissorbito 20.

enfortumabe vedotina 30mg
Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada e polissorbito 20.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PADCEV® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (mUC) que:

- Tenham recebido previamente um inibidor do receptor 1 de morte programada (PD-1) ou ligante 1 de morte programada (PD-L1) e quimioterapia contendo platina, ou
- São ineligiáveis para quimioterapia contendo cisplatina e tenham recebido previamente uma ou mais linhas de tratamento prévias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático previamente tratado

Estudo clínico EV-301¹

A eficácia de PADCEV® foi avaliada no estudo EV-301, um estudo aberto, randomizado e multicêntrico que incluiu 608 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina. Os pacientes foram randomizados em 1:1 para receber PADCEV® na dose de 1,25 mg/kg nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias ou a quimioterapia de escolha do investigador. A randomização foi estratificada por *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG OS) (0 vs 1), região do mundo (Europa Ocidental vs EUA vs Resto do Mundo) e presença de metástase hepática.

Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem metástases ativas ao sistema nervoso central (SNC), neuropatia sensorial ou motora em andamento Grau ≥ 2 ou diabetes não controlado definido como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ ou HbA1c $\geq 7\%$ com sintomas de diabetes associados.

A idade mediana foi de 68 anos (variação: 30 a 88 anos) e 77% eram do sexo masculino. Os dados demográficos raciais foram relatados como caucasianos (52%), asiáticos (33%), negros (0,7%), nativos do Havaí ou de outra ilha do Pacífico (0,2%) ou raça não relatada (15%). Nove por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Todos os pacientes apresentaram um estado de desempenho ECOG de 0 (40%) ou 1 (60%). Trinta e quatro por cento dos pacientes tinham tumores localizados no trato superior, que incluíam a pelve renal e ureter. Oitenta por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais incluindo 31% com metástases hepáticas. Setenta e seis por cento dos pacientes apresentava histologia de carcinoma de células transicionais (TCC) puro; 14% apresentavam TCC com outras variantes histológicas; e 10% apresentavam outras histologias tumorais, incluindo adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. O número mediano de terapias prévias foi 2 (intervalo 1 a ≥ 3). Sessenta e três por cento dos pacientes receberam esquemas anteriores à base de cisplatina, 26% receberam esquemas anteriores à base de carboplatina, e outros 11% receberam esquemas à base de cisplatina e carboplatina. Os pacientes no braço de controle receberam docetaxel (38%), paclitaxel (36%) ou vinflunina (25%).

As principais medidas de resultados de eficácia foram a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta global (ORR) avaliadas pelo investigador usando RECIST v1.1. Os resultados de eficácia foram consistentes em todos os subgrupos estratificados de pacientes.

A tabela 1 e as figuras 1 e 2 resumem os resultados de eficácia para EV-301.

Tabela 1. Resultados de eficácia no estudo EV-301

Desfecho	PADCEV® n = 301	Quimioterapia n = 307
Sobrevida Global¹		
Número (%) de pacientes que apresentam evento	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana em meses (IC 95%)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)

Razão de risco (IC de 95%)	0,70 (0,56, 0,89)	
Valor de p	0,0014	
Sobrevida Livre Progressão¹		
Número (%) de pacientes que apresentam evento	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana em meses (IC 95%)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Razão de risco (IC de 95%)	0,62 (0,51, 0,75)	
Valor de p	<0,0001	
Taxa de Resposta Global (CR + PR)²		
ORR (%) (IC de 95%)	40,6 (34,9, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
Valor de p	<0,0001	
Taxa de resposta completa (%)	4,9	2,7
Taxa de resposta parcial (%)	35,8	15,2

¹Com base no teste de log-rank. Os fatores de estratificação foram ECOG PS, região e metástase hepática

²Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel. Os fatores de estratificação foram ECOG PS, região e metástase hepática.

Figura 1. Representação gráfica de Kaplan Meier de sobrevida global

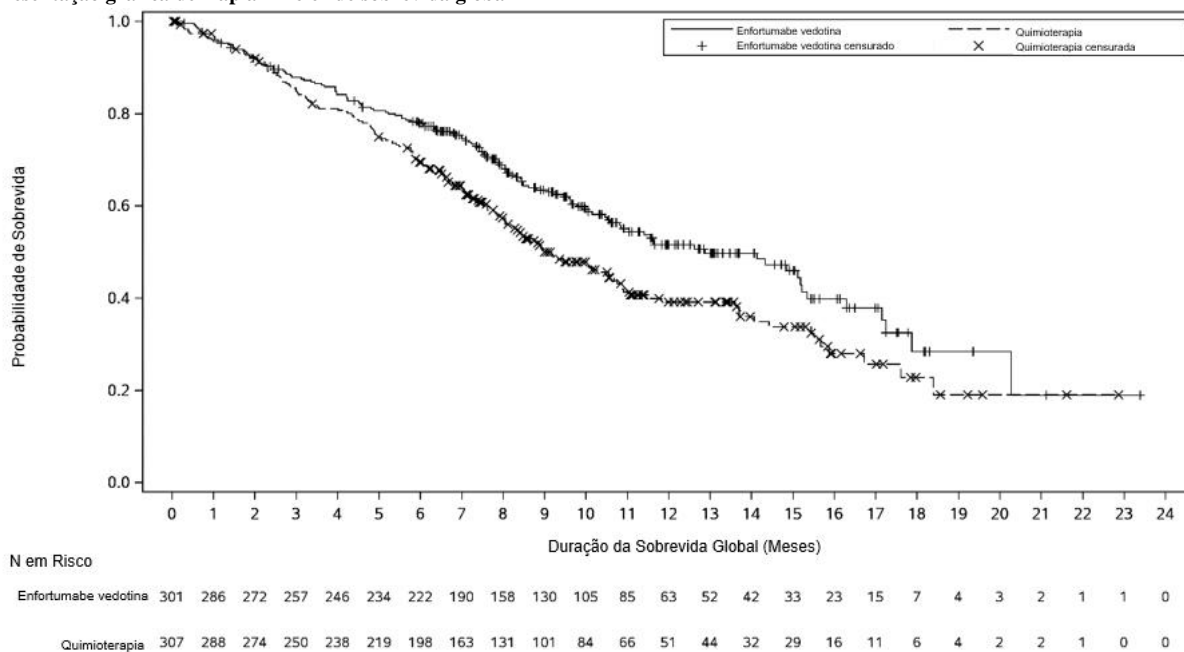
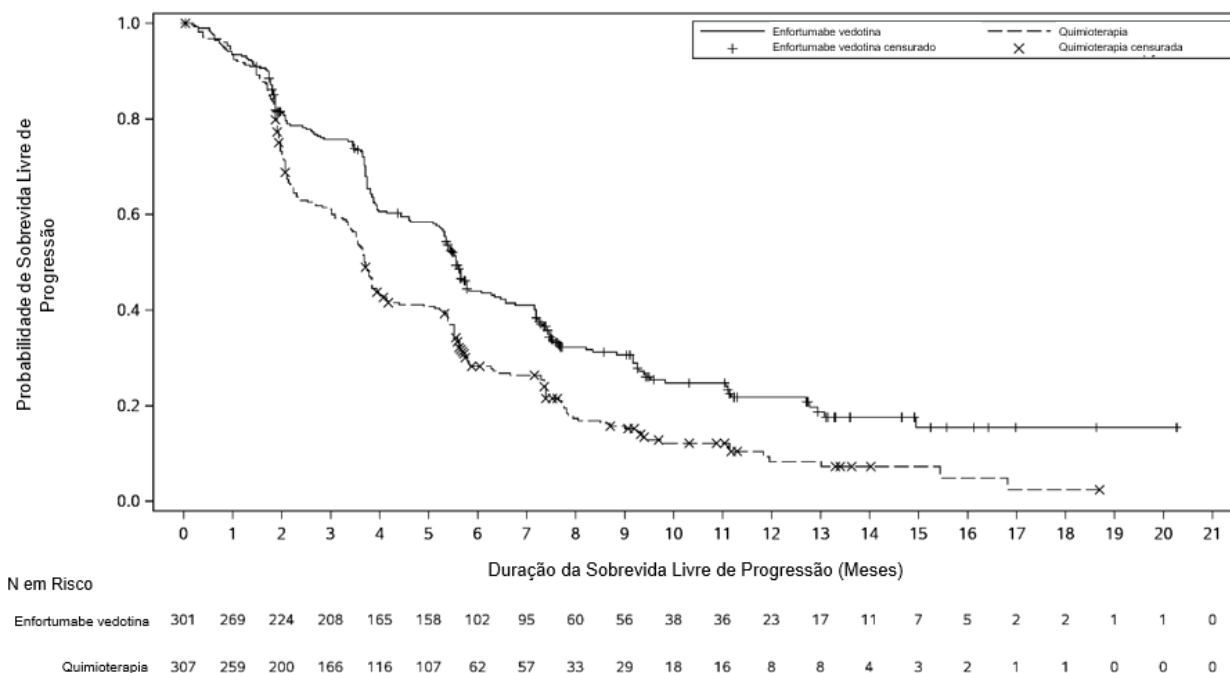


Figura 2. Representação gráfica de Kaplan Meier de sobrevida livre progressão



Estudo clínico EV-201, Coorte 1²

A eficácia de PADCEV[®] também foi investigada na Coorte 1 do estudo EV-201, um estudo de braço único, de coortes múltiplas e multicêntrico que incluiu 125 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina. Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem metástases ativas ao sistema nervoso central (SNC), neuropatia sensorial ou motora em andamento Grau ≥ 2 , insuficiência cardíaca ou diabetes não controlado definido como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ ou HbA1c $\geq 7\%$ com sintomas de diabetes associados.

PADCEV[®] foi administrado na dose de 1,25 mg/kg, como uma infusão via intravenosa (IV) nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias.

A idade mediana foi de 69 anos (variação: 40 a 84 anos) e 70% eram do sexo masculino. Os dados demográficos raciais foram relatados como caucasianos (85%), asiáticos (9%), negros (2%), outro (0,8%) ou raça não relatada (4%). Quatro por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Todos os pacientes apresentaram um estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (32%) ou 1 (68%). Noventa por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais incluindo 40% com metástases hepáticas. Aproximadamente dois terços (67%) dos pacientes apresentaram histologia de carcinoma de células transicionais (TCC) puro; 33% apresentaram TCC com outras variantes histológicas. O número mediano de terapias sistêmicas prévias foi 3 (variação: 1 a 6). Sessenta e seis por cento dos pacientes receberam esquemas prévios à base de cisplatina, 26% receberam esquemas anteriores à base de carboplatina, e outros 8% receberam esquemas à base de cisplatina e carboplatina.

As principais medidas de desfecho de eficácia foram a taxa de resposta objetiva confirmada (ORR) e a duração da resposta (DOR) avaliadas por revisão central independente em caráter cego (*blinded independent central review: BICR*) utilizando RECIST v1.1.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de eficácia na coorte 1 do estudo EV-201 (Avaliação BICR)

Desfecho	PADCEV [®] n=125
ORR confirmada (IC de 95%)	44% (35,1, 53,2)
Taxa de Resposta Completa (CR)	12%
Taxa de Resposta Parcial (PR)	32%
Mediana de Duração da Resposta ¹ , em meses (IC de 95%)	7,6 (6,3, NE)

NE = não estimável

¹Com base em pacientes (n=55) com uma resposta pela BICR.

Pacientes ineligíveis à cisplatina com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático

A eficácia de PADCEV[®] também foi avaliada na Coorte 2 do EV-201, um estudo de braço único, de coortes múltiplas e multicêntrico, em 89 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que receberam tratamento prévio com um inibidor de PD-1 ou PD-L1, ineligíveis para cisplatina e que não receberam platina no cenário localmente avançado ou metastático. Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem metástases ativas ao SNC, neuropatia sensorial ou motora em andamento Grau ≥ 2 , insuficiência cardíaca ou diabetes não controlado definido como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ ou HbA1c $\geq 7\%$ com sintomas de diabetes associados.

PADCEV® foi administrado na dose de 1,25 mg/kg, como uma infusão via intravenosa (IV) nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias.

A idade mediana foi de 75 anos (variação: 49 a 90 anos) e 74% eram do sexo masculino. Os dados demográficos raciais foram relatados como caucasianos (70%), asiáticos (22%) ou raça não relatada (8%). Um por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Os pacientes tiveram um status de desempenho do ECOG basal de 0 (42%), 1 (46%) e 2 (12%). Quarenta e três por cento dos pacientes apresentavam tumores localizados no trato superior, que incluíam a pelve renal e ureter. Setenta e nove por cento dos pacientes apresentaram metástases viscerais e 24% apresentaram metástases hepáticas. As razões para inelegibilidade para cisplatina incluíam: 66% com depuração de creatinina basal 30 a 59 mL/min, 7% com ECOG PS de 2, 15% com perda de audição de grau 2 ou superior e 12% com mais de um critério de inelegibilidade para cisplatina. Setenta por cento dos pacientes apresentaram histologia de TCC; 13% apresentaram TCC com diferenciação escamosa e 17% apresentaram TCC com outras variantes histológicas. O número mediano de terapias sistêmicas prévias foi 1 (variação: 1 a 4).

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Resultados de Eficácia na Coorte 2 do Estudo EV-201 (Avaliação da BICR)	
Desfecho	PADCEV® n = 89
ORR confirmada (IC de 95%)	51% (39,8, 61,3)
Taxa de Resposta Completa (CR)	22%
Taxa de Resposta Parcial (PR)	28%
Mediana de Duração da Resposta ¹ , em meses (IC de 95%)	13,8 (6,4, NE)

NE = não estimável

¹Com base em pacientes (n=45) com uma resposta pela BICR

Referências bibliográficas

- 1) Estudo clínico EV-301
- 2) Estudo clínico SGN22E-001 (EV-201)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O enfortumabe vedotina é um anticorpo conjugado com droga (ADC). O anticorpo é um IgG1 humano direcionado contra a nectina-4, uma proteína de adesão localizada na superfície das células. A molécula sintética, MMAE, é um agente de ruptura de microtúbulos, ligado ao anticorpo por meio de um ligante clivável por protease. Dados não clínicos sugerem que a atividade anticâncer de enfortumabe vedotina ocorre devido à ligação do ADC às células que expressam nectina-4, seguida pela internalização do complexo ADC-nectina-4 e a liberação do MMAE por meio de clivagem proteolítica. A liberação de MMAE interrompe a rede de microtúbulos dentro da célula, subsequentemente induzindo a parada do ciclo celular e apoptose e morte celular imunogênica. A combinação de enfortumabe vedotina com inibidores de PD-1 resulta em atividade antitumoral aumentada, consistente com os mecanismos complementares de citotoxicidade celular induzida por MMAE e indução de morte celular imunogênica, além da regulação positiva da função imune pela inibição de PD-1.

Efeitos farmacodinâmicos

Em uma análise de resposta à exposição, uma exposição mais elevada ao enfortumabe vedotina foi associada à maior incidência de algumas reações adversas (por exemplo, neuropatia periférica de grau ≥ 2 , hiperglicemia de grau ≥ 3). A relação de exposição-resposta para a eficácia não foi totalmente caracterizada.

Eletrofisiologia Cardíaca

Na dose recomendada, PADCEV® não causou grande prolongamento de intervalo QTc (>20 ms).

Propriedades farmacocinéticas

A análise de farmacocinética da população incluiu os dados de 748 pacientes com base em cinco estudos. A farmacocinética de enfortumabe vedotina foi caracterizada após doses únicas e múltiplas em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático e outros tumores sólidos.

Os parâmetros de exposição do ADC e MMAE não conjugado (o componente citotóxico de enfortumabe vedotina) estão resumidos na tabela 4 abaixo. As concentrações máximas do ADC foram observadas próximo do final da infusão intravenosa e as concentrações máximas de MMAE foram observadas aproximadamente 2 dias após a administração de enfortumabe vedotina. Um acúmulo mínimo de ADC e MMAE foi observado após administrações repetidas de enfortumabe vedotina nos pacientes. As concentrações em estado estacionário (*steady-state*) de ADC e MMAE foram alcançadas após 1 ciclo de tratamento.

Tabela 4. Parâmetros de exposição de ADC e MMAE não conjugado após primeiro ciclo de tratamento de 1,25 mg/kg de dose de enfortumabe vedotina nos Dias 1, 8 e 15

	ADC (anticorpo conjugado com droga) Média (± DP)	MMAE não conjugada Média (± DP)

C _{máx}	28 (6,1) µg/mL	5,5 (3,0) ng/mL
AUC _{0-28d}	110 (26) µg·d/mL	85 (50) ng·d/mL
C _{mín,0-28d}	0,31 (0,18) µg/mL	0,81 (0,88) ng/mL

C_{máx} = concentração máxima, AUC_{0-28d} = área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até 28 dias, C_{mín,0-28d} = concentração pré-dose no dia 28, DP = desvio padrão

Distribuição

O volume de distribuição estimado em estado estacionário de ADC foi de 12,8 litros após a administração de enfortumabe vedotina. A ligação da proteína plasmática de MMAE não conjugado à proteína plasmática variou de 68 a 82% *in vitro*.

Eliminação

ADC e MMAE não conjugado exibiram declínios multiexponenciais com meia-vida de eliminação de 3,6 dias e 2,6 dias, respectivamente. A depuração (CL=clearance) médio de enfortumabe vedotina e MMAE não conjugado em pacientes foi 0,11 L/h e 2,11 L/h, respectivamente. A eliminação de MMAE não conjugado pareceu ser limitada por sua taxa de liberação a partir de enfortumabe vedotina.

Metabolismo

O catabolismo de enfortumabe vedotina não foi estudado em humanos; no entanto, é esperado que sofra catabolismo para pequenos peptídeos, aminoácidos, MMAE não conjugado e catabólitos relacionados ao MMAE não conjugado. O enfortumabe vedotina libera MMAE não conjugado via clivagem proteolítica, e o MMAE não conjugado é metabolizado principalmente pela CYP3A4 *in vitro*.

Excreção

A excreção de enfortumabe vedotina não está totalmente caracterizada. Após uma dose única de outro ADC que contém MMAE não conjugado, 17% do MMAE não conjugado total administrado foram recuperados nas fezes e 6% na urina em um período de 1 semana, principalmente como droga inalterada. É esperado um perfil de excreção semelhante para MMAE não conjugado após a administração de enfortumabe vedotina.

Farmacocinética em populações especiais

Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do enfortumabe vedotina com base na idade (24 a 90 anos), sexo ou raça/etnia (caucasianos, asiáticos, negros ou outros).

Insuficiência hepática

Com base na análise de farmacocinética populacional, houve um aumento de 37% da AUC_{0-28d} na exposição do MMAE não conjugado observado em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 × LSN e AST qualquer, ou bilirrubina total ≤LSN e AST >LSN, n=65) em comparação a pacientes com função hepática normal. O enfortumabe vedotina foi estudado apenas em um número limitado de pacientes com insuficiência hepática moderada e não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática severo. O efeito da insuficiência hepática moderada ou grave (bilirrubina total > 1,5 x LSN e AST qualquer) ou de transplante de fígado na farmacocinética de ADC ou MMAE não conjugado é desconhecido.

Insuficiência renal

A farmacocinética do enfortumabe vedotina e MMAE não conjugado foi avaliada após a administração de 1,25 mg/kg de enfortumabe vedotina a pacientes com insuficiência renal leve (depuração/clearance de creatinina: CrCL >60–90 mL/min; n=272), moderada (CrCL 30–60 mL/min; n=315) e severa (CrCL <30 mL/min; n=25). Não foram observadas diferenças significativas na exposição (AUC) de ADC ou MMAE em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave em comparação a pacientes com função renal normal. O efeito da doença renal em estágio terminal com ou sem necessidade de diálise na farmacocinética do ADC ou MMAE não conjugado é desconhecido.

Uso geriátrico

Dos 680 pacientes tratados com PADCEV[®] em estudos clínicos, 440 (65%) tinham 65 anos ou mais e 168 (25%) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre estes pacientes e os pacientes mais jovens.

Dados de segurança não-clínica

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com enfortumabe vedotina ou com o agente citotóxico sintético (MMAE).

O MMAE foi genotóxico no estudo do micronúcleo da medula óssea de ratos por meio de um mecanismo aneugênico. Este efeito é compatível com o efeito farmacológico do MMAE como agente de ruptura dos microtúbulos. O MMAE não foi mutagênico no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) ou no ensaio de mutação direta de linfoma de camundongo L5178Y.

Não foram realizados estudos de fertilidade com enfortumabe vedotina ou MMAE. No entanto, os resultados dos estudos de toxicidade de doses repetidas realizados em ratos indicam o potencial de enfortumabe vedotina em comprometer a função reprodutiva e a fertilidade masculinas.

Em estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratos por até 13 semanas, as doses ≥ 2 mg/kg de enfortumabe vedotina (em exposições semelhantes às exposições na dose humana recomendada) resultaram em diminuições nos pesos dos testículos e do epidídimo, degeneração do túbulo seminífero, depleção de espermátides/espermatócitos nos testículos e detritos celulares, granuloma de esperma e hipospermia/espermátides anormais no epidídimo. Os achados nos testículos e epidídimo não foram revertidos até o final do período de recuperação.

Embora não observados com enfortumabe vedotina, efeitos ovarianos foram observados em estudos de toxicidade de dose repetida de outros ADCs contendo MMAE. Uma diminuição leve a moderada ou ausência de folículos ovarianos secundários e terciários foi observada em macacas cynomolgus fêmeas jovens em doses ≥ 3 mg/kg semanalmente por 4 semanas. Não foram observadas alterações nos folículos primordiais. Os efeitos nos folículos ovarianos secundários e terciários mostraram evidências de recuperação 6 semanas após o término da dosagem.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PADCEV[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a enfortumabe vedotina ou a quaisquer dos excipientes presentes na sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações cutâneas

Em pacientes tratados com PADCEV[®] ocorreram reações adversas cutâneas graves, incluindo casos fatais de SJS ou TEN. SJS e TEN ocorreram predominantemente durante o primeiro ciclo de tratamento, mas podem ocorrer posteriormente.

Reações cutâneas ocorreram em 55% dos 680 pacientes tratados com PADCEV[®] em estudos clínicos. Vinte e três por cento (23%) dos pacientes apresentaram erupção cutânea maculopapular e 33% apresentaram prurido. Reações cutâneas de Grau 3 a 4 ocorreram em 13% dos pacientes, incluindo erupção maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea ou erupção medicamentosa, exantema simétrico intertriginoso e flexural relacionado ao medicamento (SDRIFE), dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa e eritrodresesestesia palmo-plantar. Em estudos clínicos, o tempo mediano até o início das reações cutâneas graves foi de 0,6 meses (variação: 0,1 a 6,4 meses). Entre os pacientes que experimentaram uma reação cutânea que levou à interrupção da dose e que, posteriormente, retomaram a administração de PADCEV[®] (n=59), 24% dos pacientes que retomaram na mesma dose e 16% dos pacientes que retomaram com uma dose reduzida apresentaram reações cutâneas severas recorrentes. As reações cutâneas levaram à descontinuação de PADCEV[®] em 2,6% dos pacientes (vide item “Reações Adversas”).

Monitore os pacientes atentamente durante o tratamento das reações cutâneas. Considere o uso de corticosteroides e anti-histamínicos tópicos, conforme indicação clínica. Em caso de agravamento de lesões cutâneas de Grau 2, considere suspender PADCEV[®] até Grau ≤ 1 . Suspenda o PADCEV[®] e encaminhe o paciente para tratamento especializado em caso de suspeita de SJS, TEN ou reações cutâneas graves (Grau 3).

Descontinue PADCEV[®] permanentemente em pacientes com SJS ou TEN confirmadas; ou com reações cutâneas de Grau 4 ou Grau 3 recorrentes (vide item “Posologia e modo de usar”).

Hiperglicemia

Hiperglicemia e cetoacidose diabética (CAD), incluindo eventos fatais, ocorreram em pacientes com e sem diabetes mellitus preexistente tratados com PADCEV[®].

Os pacientes com hemoglobina A1C basal $\geq 8\%$ foram excluídos dos estudos clínicos. Nos estudos clínicos, 14% dos 680 pacientes tratados com PADCEV[®] desenvolveram hiperglicemia; 7% dos pacientes desenvolveram hiperglicemia de graus 3 a 4. A incidência de hiperglicemia de graus 3 a 4 aumentou consistentemente em pacientes com índice de massa corporal mais alto e em pacientes com A1C basal mais alta. Cinco por cento (5%) dos pacientes necessitou de início da terapia com insulina para o tratamento da hiperglicemia. O tempo mediano para início de hiperglicemia foi de 0,6 mês (variação: 0,1 a 20,3 meses). A hiperglicemia levou à descontinuação de PADCEV em 0,6% dos pacientes (vide item “Reações Adversas”).

Monitore atentamente os níveis de glicemia de pacientes com, ou em risco de apresentar, diabetes mellitus ou hiperglicemia.

Se a glicemia estiver elevada (>250 mg/dL), suspenda o PADCEV[®] (vide item “Posologia e modo de administração”).

Pneumonia/Doença pulmonar intersticial (DPI)

Pneumonia/DPI grave, com risco de vida ou fatal ocorreu em pacientes tratados com PADCEV[®]. Em estudos clínicos, 3,1% dos 680 pacientes tratados com PADCEV[®] apresentaram pneumonia/DPI de qualquer grau e 0,7% apresentaram de graus 3 a 4. Em estudos clínicos, o tempo mediano até o início da pneumonia/DPI foi de 2,9 meses (variação: 0,6 a 6 meses).

Monitore os pacientes quanto aos sinais e sintomas indicativos de pneumonia/DPI, como hipoxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais em exames radiológicos. Avalie e exclua causas infecciosas, neoplásicas e outras causas para esses sinais e sintomas por meio das investigações apropriadas.

Suspenda o PADCEV[®] em pacientes que desenvolverem pneumonia/DPI de grau 2 persistente ou recorrente e considere a redução da dose. Descontinue PADCEV[®] permanentemente em todos os pacientes com pneumonia/DPI de graus 3 ou 4 (vide item “Posologia e modo de administração”).

Neuropatia periférica

Neuropatia periférica ocorreu em 52% dos 680 pacientes tratados com PADCEV[®] em estudos clínicos, incluindo 39% com neuropatia sensorial, 7% com fraqueza muscular e 6% com neuropatia motora; 4% apresentaram reações de graus 3 a 4. A neuropatia periférica ocorreu em pacientes tratados com PADCEV[®] com ou sem neuropatia periférica pré-existente. O tempo mediano até o início de neuropatia periférica de grau ≥ 2 foi 4,6 meses (variação: 0,1 a 15,8 meses). A neuropatia levou à descontinuação do tratamento em 5% dos pacientes (vide item “Reações Adversas”).

Monitore os pacientes quanto ao surgimento ou agravamento de sintomas de neuropatia periférica e considere a interrupção da dose ou redução da dose de PADCEV[®] em caso de neuropatia periférica.

Descontinue PADCEV[®] permanentemente em todos os pacientes que desenvolverem neuropatia periférica de grau ≥ 3 (vide item “Posologia e modo de usar”).

Distúrbios oculares

Os distúrbios oculares foram relatados em 40% dos 384 pacientes tratados com PADCEV[®] em estudos clínicos nos quais exames oftalmológicos estavam programados. A maioria destes eventos envolveu a córnea e incluiu eventos associados com olhos secos, como ceratite, visão turva, aumento da lacrimação, conjuntivite, deficiência de células-tronco límbicas e ceratopatia.

Os sintomas de olhos secos ocorreram em 34% dos pacientes, e visão turva ocorreu em 13% dos pacientes durante o tratamento com PADCEV[®]. O tempo mediano até o início do distúrbio ocular sintomático foi 1,6 meses (variação: 0 a 19,1 meses). Monitore os pacientes quanto a distúrbios oculares. Considere o uso de colírio como

medida profilática para profilaxia de olho seco e a realização de avaliação oftalmológica se os sintomas oculares ocorrerem ou não se resolverem. Considere o tratamento com esteroides oftálmicos tópicos, se indicado após um exame oftalmológico. Considere a interrupção da dose ou redução da dose de PADCEV® em caso de distúrbios oculares sintomáticos.

Extravasamento no local da infusão

As reações cutâneas e de tecido mole secundárias ao extravasamento foram observadas após a administração de PADCEV®. Dos 680 pacientes, 1,6% apresentaram reações cutâneas e de tecido mole, incluindo os 0,3% que apresentaram as reações de graus 3 a 4. As reações podem ocorrer tardiamente. Eritema, inchaço, aumento da temperatura e agravamento da dor até 2 a 7 dias após o extravasamento e resolução em 1 a 4 semanas do pico. Dois pacientes (0,3%) desenvolveram reações de extravasamento com celulite, bolhas ou esfoliação secundárias. Certifique-se de que há acesso venoso adequado antes de iniciar a administração de PADCEV® e monitore quanto à possibilidade de extravasamento durante a administração. Em caso de extravasamento, interrompa a infusão e monitore quanto a reações adversas.

Toxicidade embriofetal

Com base no mecanismo de ação e achados em animais, PADCEV® pode causar dano ao feto quando administrado em uma mulher grávida. Em estudos de reprodução animal, a administração de enfortumabe vedotina a ratas prenhas durante o período de organogênese causou toxicidade materna, letalidade embriofetal, malformações estruturais e anomalias esqueléticas em exposições maternas quase às exposições clínicas da dose humana recomendada de 1,25 mg/kg.

Aconselhe os pacientes sobre o potencial risco ao feto. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com PADCEV® e durante pelo menos 2 meses após a última dose. Aconselhe os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo a utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com PADCEV® e por pelo menos 4 meses após a última dose (vide itens “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”).

Populações Especiais

Vide itens “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gestação

Resumo do risco: com base no mecanismo de ação e achados em animais, PADCEV® pode causar dano ao feto quando administrado em uma mulher grávida (vide item “Características farmacológicas”). Não há dados em humanos disponíveis sobre o uso de PADCEV® em mulheres grávidas para demonstrar um risco associado à droga. Em um estudo de reprodução animal, a administração de enfortumabe vedotina a ratas prenhas durante a organogênese causou toxicidade materna, letalidade embriofetal, malformações estruturais e anomalias esqueléticas em exposições maternas semelhantes às exposições na dose humana recomendada de 1,25 mg/kg (vide “Dados em animais”). Aconselhe os pacientes sobre o potencial risco para o feto.

O risco histórico de defeitos congênitos maiores e aborto para a população indicada é desconhecido. Na população geral, o risco histórico estimado de defeitos congênitos graves e aborto em gravidezes clinicamente identificadas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

Dados em animais

Em um estudo piloto de desenvolvimento embriofetal realizado em ratos, a administração de enfortumabe vedotina nos dias 6 e 13 da gestação durante o período de organogênese resultou em uma perda completa da ninhada em todas as ratas prenhas na dose tóxica materna de 5 mg/kg (aproximadamente 3 vezes a exposição na dose humana recomendada). Uma dose de 2 mg/kg (semelhante à exposição na dose humana recomendada) resultou em toxicidade materna, letalidade embriofetal e malformações estruturais que incluíram gastroquise, membro posterior com rotação deficiente, pata dianteira ausente, órgãos internos mal posicionados e arco cervical fundido. Além disso, foram observadas anomalias esqueléticas (assimétricas, fundidas, incompletamente ossificadas e esternébras deformadas, arco cervical deformado e ossificação unilateral do centro torácico) e diminuição do peso fetal.

Lactação

Não há dados sobre a presença de enfortumabe vedotina no leite humano, efeitos na criança que recebe aleitamento materno ou efeitos na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em uma criança que recebe aleitamento materno, aconselhe as mulheres lactantes a não amamentarem durante o tratamento com PADCEV® e por pelo menos 3 semanas após a última dose.

Mulheres e homens com Potencial Reprodutivo

Teste de gravidez

Verifique a presença de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com PADCEV® (vide item “Dados de segurança não-clínica”).

Contracepção

Mulheres

PADCEV® pode causar dano embriofetal quando administrado a mulheres grávidas (vide item “Dados de segurança não-clínica”). Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com PADCEV® e durante pelo menos 2 meses após a última dose.

Homens

Aconselhe os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar contracepção efetiva durante o tratamento com PADCEV[®] e durante 4 meses após a última dose.

Infertilidade

Homens

Com base nos achados de estudos realizados em animais, PADCEV[®] pode comprometer a fertilidade masculina (vide item “Dados de segurança não-clínica”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos com enfortumabe vedotina sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outras drogas em enfortumabe vedotina

Inibidores potentes tanto de P-gp quanto de CYP3A4

O uso concomitante de inibidores potentes combinados de gp-P e CYP3A4 com PADCEV[®] pode aumentar a exposição ao MMAE não conjugado (vide item “Características farmacológicas”), o que pode aumentar a incidência ou gravidade de toxicidades PADCEV[®]. Monitore atentamente os pacientes quanto a sinais de toxicidade quando PADCEV[®] é administrado concomitantemente com inibidores potentes combinados de P-gp e CYP3A4.

Estudos de interação medicamentosa

Nenhum estudo clínico que tenha avaliado o potencial de interação medicamentosa do enfortumabe vedotina foi realizado.

Previsões do modelo de farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK):

Inibidor potentes de P-gp e CYP3A4: Prevê-se que o uso concomitante de enfortumabe vedotina com cetoconazol (um inibidor potente de P-gp e CYP3A4) aumente a $C_{máx}$ de MMAE não conjugado em 15% e a AUC em 38%.

Indutor potente de P-gp e CYP3A4: Prevê-se que o uso concomitante de enfortumabe vedotina com rifampicina (um indutor potente de P-gp e CYP3A4) diminua a $C_{máx}$ de MMAE não conjugado em 28% e a AUC em 53%.

Substratos sensíveis do CYP3A: Prevê-se que o uso concomitante de enfortumabe vedotina não afete a exposição a midazolam (um substrato sensível de CYP3A).

Estudos In Vitro

Sistemas de transportador: MMAE é um substrato de glicoproteína P (P-gp), porém não é um inibidor de P-gp.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PADCEV[®] (enfortumabe vedotina) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8 °C).

Manter o frasco-ampola dentro de sua embalagem original. Não congelar. Não agitar.

Após a reconstituição manter refrigeração entre 2°C e 8°C por 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: pó liofilizado branco a esbranquiçado estéril e sem conservantes para reconstituição para infusão intravenosa. Após reconstituído a solução deverá ser límpida a discretamente opalescente, de incolor a amarelo claro e sem partículas visíveis. Não utilizar se for observado material particulado ou descoloração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de PADCEV[®] (enfortumabe vedotina) é de 1,25 mg/kg (até um máximo de 125 mg para pacientes ≥ 100 kg) administrada por infusão intravenosa por 30 minutos nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Modificação de dose
Tabela 5. Modificações da dose

Reação adversa	Gravidade*	Modificações de dose*
Reações cutâneas (vide item “Advertências e precauções”)	Agravamento de reações cutâneas de Grau 2	Considere suspender até Grau ≤ 1 .
	Reações cutâneas de Grau 3 (severas)	Suspenda até Grau ≤ 1 , então reinicie o tratamento na mesma dose ou considere a redução de dose em um nível de dose.
	Suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspenda imediatamente, consulte um especialista para confirmar o diagnóstico. Caso não seja SJS/NET, verifique as reações cutâneas de Grau 2-4.
	SJS ou NET confirmada; reações cutâneas de Grau 4 ou Grau 3 recorrentes	Descontinue permanentemente
Hiperglicemia (vide item “Advertências e precauções”)	Glicemia > 250 mg/dL	Suspenda até que a glicemia elevada tenha melhorado para ≤ 250 mg/dL, então reiniciar o tratamento na mesma dose.
Pneumonite/Doença pulmonar intersticial (DPI) (vide item “Advertências e precauções”)	Grau 2	Suspenda até Grau ≤ 1 depois retome com o mesmo nível de dose ou considere a redução de dose em um nível de dose.
	Grau ≥ 3	Descontinue permanentemente.
Neuropatia periférica (vide item “Advertências e precauções”)	Grau 2	Suspenda até Grau ≤ 1 , então reinicie o tratamento no mesmo nível de dose (se for a primeira ocorrência). Em caso de recorrência, suspenda até Grau ≤ 1 , então reinicie o tratamento reduzido em um nível de dose.
	Grau ≥ 3	Descontinue permanentemente.
Outras toxicidades não hematológicas (vide item “Reações adversas”)	Grau 3	Suspenda até Grau ≤ 1 , então reinicie o tratamento na mesma dose ou considere redução de dose em um nível de dose.
	Grau 4	Descontinue permanentemente.
Toxicidades hematológicas (vide item “Reações adversas”)	Trombocitopenia de Grau 2 ou Grau 3	Suspenda até Grau ≤ 1 , então reinicie o tratamento na mesma dose ou considere redução de dose em um nível de dose.
	Grau 4	Suspenda até Grau ≤ 1 , então reduza a dose em um nível de dose ou descontinue o tratamento.

*Grau 1 é leve, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave e Grau 4 é potencialmente fatal.

Tabela 6. Cronograma recomendado para redução de dose

	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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos. Vide item “Características farmacológicas”.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de enfortumabe vedotina não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes com insuficiência renal

Não é exigido ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal leve [depuração/clearance de creatinina (CrCL) >60-90 mL/min], moderada (CrCL 30-60 mL/min) ou grave (CrCL <30 mL/min) (vide item “Características farmacológicas”).

Pacientes com insuficiência hepática

Evite o uso de PADCEV® em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa (bilirrubina total >1,5 x LSN e qualquer AST). PADCEV® foi estudado apenas em um número limitado de pacientes com insuficiência hepática moderada (n=3) e não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática severa. Em outro ADC que contém MMAE, a frequência de reações adversas de grau ≥3 e óbitos foi maior em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou severa (Child-Pugh C) em comparação com pacientes com função hepática normal. Não é necessário ajuste da dose inicial ao administrar PADCEV® a pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST, ou bilirrubina total ≤LSN e AST > LSN) (vide item “Características farmacológicas”).

Instruções para preparação e administração

- Administre PADCEV® apenas como uma infusão intravenosa.
- PADCEV® é uma droga perigosa. Siga os procedimentos locais aplicáveis de manuseio e descarte.

Método de administração

Antes da administração, o frasco-ampola de PADCEV® (enfortumabe vedotina) é reconstituído com água estéril para injeção. A solução reconstituída é subsequentemente diluída em uma bolsa de infusão intravenosa contendo solução injetável de dextrose estéril a 5%, solução injetável de cloreto de sódio estéril a 0,9% ou solução injetável de ringer lactato estéril.

Incompatibilidade

Não administrar concomitantemente com outras drogas por meio do mesmo acesso de infusão.

Reconstituição em frasco-ampola de dose única

1. Seguir os procedimentos para manuseio e descarte adequados de medicamentos oncológicos.
2. Utilizar técnica asséptica adequada para reconstituição e preparação das soluções para administração.
3. Calcular a dose recomendada com base no peso do paciente para determinar o número e a concentração (20 mg ou 30 mg) de frascos-ampolas necessários.
4. Reconstituir cada frasco-ampola como segue e, se possível, direcionar o fluxo de água estéril para injeção ao longo das paredes do frasco e não diretamente no pó liofilizado:
 - a. Frasco-ampola de 20 mg: Adicionar 2,3 mL de água estéril para injeção, resultando em enfortumabe vedotina 10 mg/mL.
 - b. Frasco-ampola de 30 mg: Adicionar 3,3 mL de água estéril para injeção, resultando em enfortumabe vedotina 10 mg/mL.
5. Girar lentamente cada frasco até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. Deixar o(s) frasco(s) reconstituído(s) descansar/sem manuseio por no mínimo 1 minuto até que as bolhas tenham desaparecido. NÃO AGITAR O FRASCO. Não exponha à luz solar direta.
6. Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem. A solução reconstituída deverá ser límpida a discretamente opalescente, incolor a amarelo claro e sem partículas visíveis. Descartar qualquer frasco com partículas visíveis ou descoloração.

- Com base na quantidade calculada da dose, a solução reconstituída do(s) frasco(s) deverá ser adicionada imediatamente à bolsa de infusão. Este produto não contém conservante. Se não utilizados imediatamente, os frascos reconstituídos poderão ser armazenados por até 24 horas em refrigeração de 2°C a 8°C. NÃO CONGELE. Descartar frascos não utilizados com solução reconstituída após o período de armazenamento recomendado.

Diluição na bolsa de infusão

- Retirar a quantidade calculada de dose da solução reconstituída do(s) frasco(s) ampola (s) e transferir para uma bolsa de infusão.
- Diluir enfortumabe vedotina com solução injetável de dextrose a 5%, solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou solução injetável de ringer lactato. O tamanho da bolsa de infusão deverá permitir diluente suficiente para atingir uma concentração final de 0,3 mg/mL a 4 mg/mL de enfortumabe vedotina.
- Misturar a solução diluída por inversão suave da bolsa. NÃO AGITAR A BOLSA. Não exponha à luz solar direta.
- Inspecionar visualmente a bolsa de infusão quanto à presença de qualquer material particulado ou descoloração antes do uso. A solução reconstituída deverá ser límpida a discretamente opalescente, incolor a amarelo claro e sem partículas visíveis. NÃO UTILIZAR a bolsa de infusão se for observado material particulado ou descoloração.
- Descartar qualquer porção não utilizada restante nos frascos-ampola de dose única.

Administração

- Administrar imediatamente a infusão por 30 minutos por um acesso intravenoso.
- Sea infusão não for administrada imediatamente, a bolsa de infusão preparada não deverá ser armazenada por mais que 16 horas sob refrigeração de 2°C a 8°C. NÃO CONGELAR.

NÃO administrar como uma injeção intravenosa ou em *bolus*.

NÃO misture ou administre PADCEV® como uma infusão com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas graves são descritas em outras partes da bula:

- Reações cutâneas (vide seção “Advertências e precauções”)
- Hiperglicemia (vide seção “Advertências e precauções”)
- Pneumonite (vide seção “Advertências e precauções”)
- Neuropatia periférica (vide seção “Advertências e precauções”)
- Distúrbios oculares (vide seção “Advertências e precauções”)
- Extravasamento no local da infusão (vide seção “Advertências e precauções”)

Dados de estudos clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são realizados em condições amplamente variadas, as frequências de reações adversas observadas em estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às frequências em estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A população de segurança agrupada descrita na seção “Advertências e precauções” reflete a exposição ao PADCEV® administrado como um agente único na dose de 1,25 mg/kg em 680 pacientes nos estudos clínicos EV-301, EV-201, EV-101 e EV-102. Os distúrbios oculares refletem 384 pacientes em EV-201, EV-101, e EV-102. Entre esses 680 pacientes que receberam PADCEV®, 36% foram expostos por ≥ 6 meses, e 9% foram expostos por ≥ 12 meses. Nessa população agrupada, as reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$), incluindo anormalidades laboratoriais, foram erupção cutânea, aspartato aminotransferase elevada, glicemia elevada, creatinina elevada, fadiga, neuropatia periférica, linfócitos reduzidos, alopecia, diminuição do apetite, hemoglobina reduzida, diarreia, sódio reduzido, náusea, prurido, fosfato reduzido, disgeusia, alanina aminotransferase elevada, anemia, albumina reduzida, neutrófilos reduzidos, ácido úrico elevado, lipase elevada, plaquetas reduzidas, peso reduzido e pele seca

Os dados descritos nas seções a seguir refletem a exposição ao PADCEV® de um estudo aberto e randomizado (EV-301); e da Coorte 1 e Coorte 2 de um estudo de duas coortes aberto de braço único (EV-201). Os pacientes receberam PADCEV® na dose de 1,25 mg/kg nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático anteriormente tratado

Estudo clínico EV-301

A segurança de PADCEV® foi avaliada no estudo EV-301 em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (n=296) que receberam pelo menos uma dose de PADCEV® na dose de 1,25 mg/kg e que haviam sido tratados anteriormente com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina (vide item “Resultados de eficácia”). Os exames oftalmológicos de rotina não foram realizados no estudo EV-301. A duração mediana da exposição ao PADCEV® foi de 5 meses (intervalo: 0,5 a 19,4 meses).

Reações adversas graves ocorreram em 47% dos pacientes tratados com PADCEV®. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) foram infecção do trato urinário, lesão renal aguda (7% cada) e pneumonia (5%). Reações adversas fatais ocorreram em 3% dos pacientes, incluindo disfunção de múltiplos órgãos (1,0%), disfunção hepática, choque séptico, hiperglicemia, pneumonite e abscesso pélvico (0,3% cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação ocorreram em 17% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) que levaram à descontinuação foram neuropatia periférica (5%) e erupção cutânea (4%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose ocorreram em 61% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes ($\geq 4\%$) que levaram à interrupção da dose foram neuropatia periférica (23%), erupção cutânea (11%) e fadiga (9%).

As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 34% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) que levaram à redução da dose foram neuropatia periférica (10%), erupção cutânea (8%), apetite reduzido (3%) e fadiga (3%).

A Tabela 7 resume as reações adversas mais frequentes ($\geq 15\%$) no estudo EV-301.

Tabela 7. Reações adversas ($\geq 15\%$) em pacientes tratados com PADCEV® no EV-301

Reação adversa	PADCEV® n=296		Quimioterapia n=291	
	Todos os graus %	Graus 3-4 %	Todos os graus %	Graus 3-4 %
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo				
Erupção ¹	54	14	20	0,3
Alopecia	47	0	38	0
Prurido	34	2	7	0
Pele seca	17	0	4	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga ²	50	9	40	7
Pirexia ³	22	2	14	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica ⁴	50	5	34	3
Disgeusia ⁵	26	0	8	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Apetite diminuído	41	5	27	2
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia ⁶	35	4	23	2
Náuseas	30	1	25	2
Obstipação	28	1	25	2
Dor abdominal ⁷	20	1	14	3
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética ⁸	25	2	35	5
Distúrbios Oculares				
Olhos secos ⁹	24	0,7	6	0,3
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Anemia	20	6	30	12
Infecções e infestações				
Infecção do trato urinário ¹⁰	17	6	13	3
Distúrbios vasculares				
Hemorragia ¹¹	17	3	13	2
Investigações				
Redução do peso	16	0,3	7	0

¹Inclui: bolha, bolha de sangue, conjuntivite, dermatite, dermatite bolhosa, erupção causada por medicamento, eczema, eritema, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, intertrigo, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, prurido, erupção cutânea vesicular, irritação da pele, esfoliação da pele, estomatite.

²Inclui: fadiga, astenia

³Inclui: pirexia, hipertermia, hiperpirexia, aumento da temperatura corporal

⁴Inclui: sensação de queimação, polineuropatia desmielinizante, disestesia, hipoestesia, fraqueza muscular, neuralgia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorio-motora periférica, paralisia do nervo fibular, neuropatia sensorial periférica, distúrbio da marcha, polineuropatia, perda sensorial

⁵Inclui: Disgeusia, ageusia, hipogeusia

⁶Inclui: diarreia, colite, enterocolite

⁷Inclui: dor abdominal, dor na porção superior do abdômen, dor na porção inferior do abdômen, desconforto abdominal, dor hepática, sensibilidade abdominal, dor gastrointestinal

⁸Inclui: mialgia, artralgia, dor nas costas, dor nos ossos, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, artrite, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca, dor musculoesquelética torácica, dor na coluna, rigidez musculoesquelética, desconforto musculoesquelético

⁹Inclui: blefarite, conjuntivite, olhos secos, irritação ocular, ceratite, ceratopatia, lacrimação aumentada, disfunção da glândula de Meibomius, desconforto ocular, ceratite pontilhada

¹⁰Inclui: infecção do trato urinário, infecção bacteriana do trato urinário, infecção enterocócica do trato urinário, infecção estreptocócica do trato urinário, infecção do trato urinário por escherichia, pielonefrite aguda, pielonefrite por escherichia, infecção fúngica do trato urinário, cistite, infecção estafilocócica do trato urinário, infecção do trato urinário pseudomonal

¹¹Inclui: hematúria, hemorragia retal, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia tumoral, hemoptise, hemorragia vaginal, hemorragia anal, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia uretral, hemorragia no local de infusão, hemorragia conjuntival, ascite hemorrágica, hemorragia hemorroidária

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem vômito (14%), aspartato aminotransferase elevada (12%), hiperglicemia (10%), alanina aminotransferase elevada (9%), pneumonite (3%) e extravasamento no local da infusão (0,7%).

Tabela 8. Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em ≥15% (Graus 2 a 4) ou ≥5% (Graus 3 a 4) dos pacientes tratados com PADCEV® no EV-301

Anormalidades laboratoriais	PADCEV® ¹		Quimioterapia ¹	
	Graus 2 a 4 %	Graus 3-4 %	Graus 2 a 4 %	Graus 3-4 %
Hematologia				
Linfócitos reduzidos	41	14	34	18
Hemoglobina diminuída	28	4	42	14
Neutrófilos diminuídos	27	12	25	17
Química				
Fosfato reduzido	39	8	24	6
Glicemia elevada (sem jejum)	33	9	27	6
Creatinina aumentada	18	2	13	0
Potássio reduzido	16	2	7	3
Lipase aumentada	13	8	7	4
Sódio reduzido	8	8	5	5

¹O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 262 a 287, com base no número de pacientes que apresentavam um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Estudo clínico EV-201, Coorte 1

A segurança de PADCEV® foi avaliada no estudo EV-201 em pacientes (n=125) com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que haviam sido tratados anteriormente com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e uma quimioterapia baseada em platina (*vide item "Resultados de eficácia"*). Os pacientes receberam PADCEV® na dose de 1,25 mg/kg nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A duração mediana da exposição ao PADCEV® foi de 4,6 meses (intervalo: 0,5-15,6).

Reações adversas graves ocorreram em 46% dos pacientes tratados com PADCEV®. As reações adversas graves mais frequentes (≥3%) foram infecção do trato urinário (6%), celulite (5%), neutropenia febril (4%), diarreia (4%), sepse (3%), lesão renal aguda (3%), dispnéia (3%), e erupção cutânea (3%). As reações adversas fatais ocorreram em 3,2% dos pacientes, incluindo insuficiência respiratória aguda, pneumonia por aspiração, distúrbio cardíaco, sepse e pneumonite (0,8% cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação ocorreram em 16% dos pacientes; a reação adversa mais frequente que levou à descontinuação foi neuropatia periférica (6%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose ocorreram em 64% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose foram neuropatia periférica (18%), erupção cutânea (9%) e fadiga (6%).

As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 34% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes que levaram à redução da dose foram neuropatia periférica (12%), erupção cutânea (6%) e fadiga (4%).

A tabela 5 resume todas as reações adversas de todos os graus e de grau 3 a 4 relatadas em pacientes da Coorte 1 do EV-201.

Tabela 9. Reações adversas relatadas em $\geq 15\%$ (todos os graus) ou $\geq 5\%$ (graus 3 a 4) dos pacientes tratados com PADCEV[®] na Coorte 1 do EV-201

Reação adversa	PADCEV [®] n=125	
	Todos os graus %	Graus 3-4 %
Qualquer	100	73
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga ¹	56	6
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica ²	56	4
Disgeusia	42	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Apetite diminuído	52	2
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Erupção ³	52	13
Alopecia	50	0
Pele seca	26	0
Prurido ⁴	26	2
Distúrbios gastrointestinais		
Náuseas	45	3
Diarreia ⁵	42	6
Vômitos	18	2
Distúrbios oculares		
Olhos secos ⁶	40	0

¹Inclui: astenia e fadiga

²Inclui: hipoestesia, distúrbios da marcha, fraqueza muscular, neuralgia, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica e neuropatia sensorio-motora periférica.

³Inclui: dermatite acneiforme, dermatite bolhosa, dermatite de contato, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea vesicular, esfoliação da pele, dermatite de estase e exantema simétrico intertriginoso e flexural relacionado ao medicamento (SDRIFE) e urticária.

⁴Inclui: prurido e prurido generalizado

⁵Inclui: colite, diarreia e enterocolite

⁶Inclui: blefarite, conjuntivite, olhos secos, irritação ocular, ceratite, ceratopatia, lacrimação aumentada, eficiência de células-tronco límbicas, disfunção da glândula de Meibomius, desconforto ocular, ceratite pontilhada, tempo de ruptura do filme lacrimal reduzido

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem herpes zóster (3%), pneumonite (2%) e extravasamento no local da infusão (2%).

Tabela 10. Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em $\geq 15\%$ (graus 2 a 4) ou $\geq 5\%$ (graus 3 a 4) dos pacientes tratados com PADCEV[®] na coorte 1 do EV-201

Anormalidades laboratoriais	PADCEV [®]	
	Graus 2 a 4 ¹ %	Graus 3 a 4 ¹ %
Hematologia		
Hemoglobina diminuída	34	10
Linfócitos reduzidos	32	10
Neutrófilos diminuídos	14	5
Química		

Fosfato reduzido	34	10
Glicemia elevada (sem jejum)	27	8
Creatinina aumentada	20	2
Potássio reduzido	19 ²	1
Lipase aumentada	14	9
Sódio reduzido	8	8
Ácido úrico elevado	7	7

¹O denominador de cada parâmetro laboratorial é baseado no número de pacientes que apresentavam um valor laboratorial basal e pós-tratamento disponível para 121 ou 122 pacientes.

²Inclui Grau 1 (potássio em 3,0-3,5 mmol/L) – Grau 4.

Estudo clínico EV-201, Coorte 2

A segurança de PADCEV[®] foi avaliada na Coorte 2 do estudo EV-201 em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (n=89) que receberam pelo menos uma dose de PADCEV[®] na dose de 1,25 mg/kg e que haviam sido tratados anteriormente com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 e não foram elegíveis para quimioterapia baseada em cisplatina. A duração mediana da exposição foi de 5,98 meses (intervalo: 0,3 a 24,6 meses).

Reações adversas graves ocorreram em 39% dos pacientes tratados com PADCEV[®]. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 3\%$) foram pneumonia, seps e diarreia (5% cada). As reações adversas fatais ocorreram em 8% dos pacientes, incluindo lesão renal aguda (2,2%), acidose metabólica, seps, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia e pneumonite (1,1% cada).

As reações adversas que levaram à descontinuação ocorreram em 20% dos pacientes; a reação adversa mais frequente ($\geq 2\%$) que levou à descontinuação foi neuropatia periférica (7%).

As reações adversas que levaram à interrupção da dose ocorreram em 60% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes ($\geq 3\%$) que levaram à interrupção da dose foram neuropatia periférica (19%), erupção cutânea (9%), fadiga (8%), diarreia (5%), aspartato aminotransferase elevada (3%) e hiperglicemia (3%).

As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 49% dos pacientes; as reações adversas mais frequentes ($\geq 3\%$) que levaram à redução da dose foram neuropatia periférica (19%), erupção cutânea (11%) e fadiga (7%).

A tabela 11 resume todas as reações adversas de todos os graus e de grau 3 a 4 relatadas em pacientes da Coorte 2 do EV-201.

Tabela 11. Reações adversas $\geq 15\%$ (todos os graus) ou $\geq 5\%$ (graus 3 a 4) em pacientes tratados com PADCEV[®] na Coorte 2 do EV-201

Reação adversa	PADCEV [®] n=89	
	Todos os graus (%)	Graus 3-4 (%)
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Erupção ¹	66	17
Alopecia	53	0
Prurido	35	3
Pele seca	19	1
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica ²	58	8
Disgeusia ³	29	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga ⁴	48	11
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Apetite diminuído	40	6
Hiperglicemia	16	9
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Anemia	38	11
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia ⁵	36	8
Náuseas	30	1

Investigações		
Redução do peso	35	1
Distúrbios oculares		
Olhos secos ⁶	30	0

¹Inclui: bolha, conjuntivite, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa generalizada, eczema, eritema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea vesicular, esfoliação da pele, estomatite.

²Inclui: polineuropatia desmielinizante, distúrbio da marcha, hipoestesia, disfunção motora, atrofia muscular, fraqueza muscular, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorio-motora periférica, paralisia do nervo fibular, neuropatia sensorial periférica

³Inclui: Disgeusia, ageusia, hipogeusia

⁴Inclui: fadiga, astenia

⁵Inclui: diarreia, colite, enterocolite

⁶Inclui: blefarite, conjuntivite, olhos secos, irritação ocular, ceratite, ceratopatia, lacrimação aumentada, eficiência de células-tronco límbicas, disfunção da glândula de Meibomius, desconforto ocular, ceratite pontilhada, tempo de ruptura do filme lacrimal reduzido

As reações adversas clinicamente relevantes (<15%) incluem vômito (13%), aspartato aminotransferase elevada (12%), lipase elevada (11%), alanina aminotransferase elevada (10%), pneumonite (4%) e extravasamento no local da infusão (1%).

Tabela 12. Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em ≥15% (graus 2 a 4) ou ≥5% (graus 3 a 4) dos pacientes tratados com PADCEV[®] na coorte 2 do EV-201

Anormalidades laboratoriais	PADCEV[®]	
	Graus 2 a 4¹ %	Graus 3 a 4¹ %
Hematologia		
Linfócitos reduzidos	43	15
Hemoglobina diminuída	34	5
Neutrófilos diminuídos	20	9
Química		
Glicemia elevada (sem jejum)	36	13
Fosfato reduzido	25	7
Creatinina aumentada	23	3
Lipase aumentada	18	11
Ácido úrico elevado	9	9
Potássio elevado	8	6
Sódio reduzido	7	7

¹Com base no número de pacientes que apresentavam um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso de PADCEV[®] após a comercialização. Uma vez que estas reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível calcular de modo confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo: necrose epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (*vide seção "Advertências e precauções"*).

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: neutropenia, neutropenia febril e contagem de neutrófilos diminuída.

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, o manuseio da amostra, o momento da coleta da amostra, as medicações concomitantes e a doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos de enfortumabe vedotina pode ser enganosa.

Após administração de PADCEV[®] na dose de 1,25 mg/kg; 16/590 (2,7%) pacientes testaram positivo para anticorpo anti-terapêutico (ATA) contra enfortumabe vedotina em um ou mais períodos de avaliação após o período basal. Devido ao número limitado de pacientes com ATA contra o enfortumabe vedotina, não é possível tirar conclusões sobre um potencial efeito da imunogenicidade na eficácia, segurança ou farmacocinética.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para superdosagem com PADCEV® (enfortumabe vedotina). No caso de superdosagem, o paciente deverá ser atentamente monitorado quanto a reações adversas, e o tratamento de suporte deverá ser administrado conforme adequado, considerando a meia-vida de 3,3 dias (ADC) e 2,6 dias (MMAE).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.2214.0119

Farm. Resp.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP n°: 32.700

Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH
Halle/Westfalen - Alemanha

Importado e embalado por:

Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba- SP
CNPJ n° 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/08/2023



VPS0025/9

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
01/09/2023		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	09/12/2022	5036597/22-5	11958 - PRODUTO S BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	14/08/2023	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	20 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD
07/02/2023	0127424/23-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	07/02/2023	0127424/23-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	07/02/2023	3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 4. O que devo saber antes de usar este medicamento	VPS / VP	20 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD
10/01/2023	0027153231	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	10/01/2023	0027153231	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	10/01/2023	DIZERES LEGAIS	VPS / VP	20 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD
19/08/2022	4578280225	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	19/08/2022	4578280225	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	19/08/2022	5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar	VPS / VP	20 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD

					no Bulário RDC 60/12				
10/06/2022	4284659227	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/03/2021	0918722/21-7	PRODUTO BIOLÓGIC O - Registro de Produto Novo	23/05/2022	SUBMISSÃO INICIAL	VPS / VP	20 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD 30 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.