

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ 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 monoterapia está 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

A dose recomendada de enfortumab vedotina é de 1,25 mg/kg (até ao máximo de 125 mg para doentes ≥ 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.

Tabela 1. Reduções da dose recomendadas 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 em doentes com cancro urotelial metastático ou localmente avançado

Reação adversa	Gravidade*	Modificação da dose*
Reações cutâneas	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">• Suspender até Grau ≤ 1• Deve ser considerada a referência para um especialista• Retomar ao mesmo nível de dose ou considerar reduzir a dose em um nível (ver Tabela 1)

Hiperglicemia	Glicemia > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até a glicemia aumentada ter melhorado para $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) Retomar o tratamento ao mesmo nível de dose
Pneumonite/ doença pulmonar intersticial (DPI)	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até Grau ≤ 1, em seguida, retomar com a mesma dose ou considerar reduzir a dose em um nível (ver Tabela 1)
	Grau ≥ 3	Descontinuar permanentemente.
Neuropatia periférica	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender até Grau ≤ 1 Na primeira ocorrência, retomar o tratamento ao mesmo nível de dose Se voltar a ocorrer, suspender até Grau ≤ 1, em seguida retomar o tratamento com dose reduzida em um nível (ver Tabela 1)
	Grau ≥ 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 ≥ 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 não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave (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 (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. Nos ensaios clínicos, a mediana de tempo até ao aparecimento de reações cutâneas graves foi de 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 6,4).

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 graves. 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 ≤ 1 e deve ser considerada a referenciação 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 (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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 30 kg/m²). Os doentes com HbA1c basal $\geq 8\%$ foram excluídos dos ensaios 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 (≤ 250 mg/dl) e proceder ao tratamento adequado (ver secção 4.2).

Neuropatia periférica

Ocorreu neuropatia periférica, predominantemente neuropatia sensitiva periférica, durante o tratamento com enfortumab vedotina, incluindo reações de Grau ≥ 3 (ver secção 4.8). Os doentes com neuropatia periférica pré-existente de Grau ≥ 2 foram excluídos dos ensaios 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 ≥ 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 12 meses após a interrupção do tratamento. Os homens a receber tratamento com enfortumab vedotina são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 9 meses após a última dose de Padcev.

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-jão [*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 da 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, 12 meses depois de interromper o tratamento. Os homens a receber tratamento com enfortumab vedotina são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 9 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

As reações adversas mais frequentes com enfortumab vedotina foram alopecia (48,8%), fadiga (46,8%), apetite diminuído (44,9%), neuropatia sensitiva periférica (38,7%), diarreia (37,6%), náuseas (36%), prurido (33,4%), disgeusia (29,9%), anemia (26,5%), peso diminuído (23,4%), erupção cutânea maculopapular (22,9%), xerose cutânea (21,6%), vômito (18,4%), aspartato aminotransferase aumentada (15,3%), hiperglicemia (13,1%), olho seco (12,8%), alanina aminotransferase aumentada (12,1%) e erupção cutânea (10,4%).

As reações adversas graves mais frequentes foram diarreia (2%) e hiperglicemia (2%). Nove 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%). Ocorreram reações adversas que resultaram na interrupção da dose em 44% dos doentes; as reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) que resultaram na interrupção da dose foram neuropatia sensitiva periférica (15%), fadiga (7%), erupção maculopapular (4%), aspartato aminotransferase aumentada (4%), alanina aminotransferase aumentada (4%), anemia (3%), diarreia (3%) e hiperglicemia (3%). Trinta 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%), fadiga (5%), erupção maculopapular (4%) e apetite diminuído (2%).

Resumo tabelado de reações adversas

A segurança de enfortumab vedotina em monoterapia foi avaliada em 680 doentes com cancro urotelial metastático ou localmente avançado a receber 1,25 mg/kg nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de

28 dias nos estudos clínicos (ver Tabela 3). Os doentes foram expostos a enfortumab vedotina com uma mediana de tempo durante 4,7 meses (intervalo: 0,3 a 34,8 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos 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 ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado 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

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Anemia
Desconhecido ¹	Neutropenia, neutropenia febril, número de neutrófilos diminuído
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Hiperglicemia, apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Neuropatia sensitiva periférica, disgeusia
Frequentes	Neuropatia periférica, 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
Afeções oculares	
Muito frequentes	Olho seco
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Pneumonite
Pouco frequentes	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia, vômito, náusea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Alopécia, prurido, erupção cutânea, erupção maculopapular, xerose cutânea
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
Pouco frequentes	Dermatite exfoliativa generalizada, eritema multiforme, erupção exfoliativa, penfigoide, erupção maculovesicular, dermatite, dermatite alérgica, dermatite de contacto, intertrigo, irritação cutânea, dermatite de estase, vesícula sanguinolenta

Desconhecido ¹	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica, Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado com fármacos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga
Frequentes	Extravasão do local da perfusão
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, peso diminuído

¹Com base na experiência global após a comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

No total, 590 doentes foram testados relativamente à imunogenicidade para enfortumab vedotina 1,25 mg/kg; 15 doentes tiveram confirmação no início do estudo de positividade para anticorpos antifármaco (AAF) e, nos doentes negativos no início do estudo (N=575), um total de 16 (2,8%) eram positivos após o início do estudo (13 temporariamente e 3 persistentemente). 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, ocorreram reações cutâneas em 55% (375) dos 680 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Ocorreram reações cutâneas graves (grau 3 ou 4) em 13% (85) dos doentes e uma maioria destas reações incluiu erupção cutânea maculopapular, erupção eritematosa, erupção cutânea ou erupção medicamentosa. A mediana de tempo até ao aparecimento de reações cutâneas graves foi de 0,62 meses (intervalo: 0,1 a 6,4 meses). Ocorreram reações cutâneas graves em 3,8% (26) dos doentes.

No estudo clínico EV-201 (N=214), entre os doentes que apresentaram reações cutâneas, 75% apresentaram uma resolução total e 14% apresentaram uma melhoria parcial (ver secção 4.4).

Pneumonite/DPI

Nos estudos clínicos, ocorreu pneumonite em 15 (2,2%) e ocorreu DPI em 2 (0,3%) dos 680 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Menos de 1% dos doentes apresentaram pneumonite ou doença pulmonar intersticial grave (Grau 3-4). A Pneumonite e DPI levaram a descontinuação de enfortumab vedotina em 0,1% e 0,3% dos doentes, respetivamente. Não existiram mortes por DPI ou pneumonite. A mediana de tempo até ao aparecimento de qualquer grau de pneumonite ou DPI foi 3,6 meses (intervalo: 0,8 a 6,0 meses) e a mediana de duração foi 1,4 meses (intervalo: 0,2 a 27,5 meses). Dos 17 doentes que experienciaram pneumonite ou DPI, 6 (35,3%) tiveram resolução dos sintomas.

Hiperglicemia

Nos estudos clínicos, ocorreu hiperglicemia (glicemia > 13,9 mmol/l) em 14% (98) dos 680 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Ocorreram eventos graves de hiperglicemia em

2,2% dos doentes, 7% dos doentes desenvolveram hiperglicemia grave (Grau 3-4) 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 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 20,3).

No estudo clínico EV-201 (N=214), no momento da última avaliação, 61% dos doentes apresentaram uma resolução total e 19% apresentaram uma melhoria parcial (ver secção 4.4).

Neuropatia periférica

Nos estudos clínicos, ocorreu neuropatia periférica em 52% (352) dos 680 doentes tratados com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Quatro por cento dos doentes apresentaram neuropatia periférica grave (Grau 3-4), incluindo acontecimentos sensoriais e motores. A mediana de tempo até ao aparecimento de Grau ≥ 2 foi de 4,6 meses (intervalo: 0,1 a 15,8).

No estudo clínico EV-201 (N=214), no momento da última avaliação, 19% dos doentes apresentaram uma resolução total e 39% apresentaram uma melhoria parcial (ver secção 4.4).

Afeções oculares

Nos estudos clínicos, 30% dos doentes apresentaram olho seco durante o tratamento com enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. O tratamento foi interrompido em 1,3% 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 19,1 meses) (ver secção 4.4).

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 e a morte celular por apoptose. 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.

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

Cancro urotelial metastático

EV-301

A eficácia de Padcev foi avaliada no estudo EV-301, um estudo 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/m² (38%), paclitaxel 175 mg/m² (36%) ou vinflunina 320 mg/m² (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 ≥ 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 estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* 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 ≥ 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 4 resume os resultados da eficácia no estudo EV-301, após uma mediana de tempo acompanhada de 11,1 meses (95% IC: 10,6 a 11,6).

Tabela 4. Resultados da eficácia no estudo EV-301

Parâmetro de avaliação final	Padcev n=301	Quimioterapia n=307
Sobrevivência global		
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*	
Sobrevivência livre de progressão[†]		
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 [‡]	
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)[†]		
ORR (%) (IC 95%)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valor p unilateral	< 0,001 [§]	
Taxa de resposta completa (%)	4,9	2,7
Taxa de resposta parcial (%)	35,8	15,2
Duração da resposta nos doentes com resposta		
Mediana, em meses (IC 95%)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

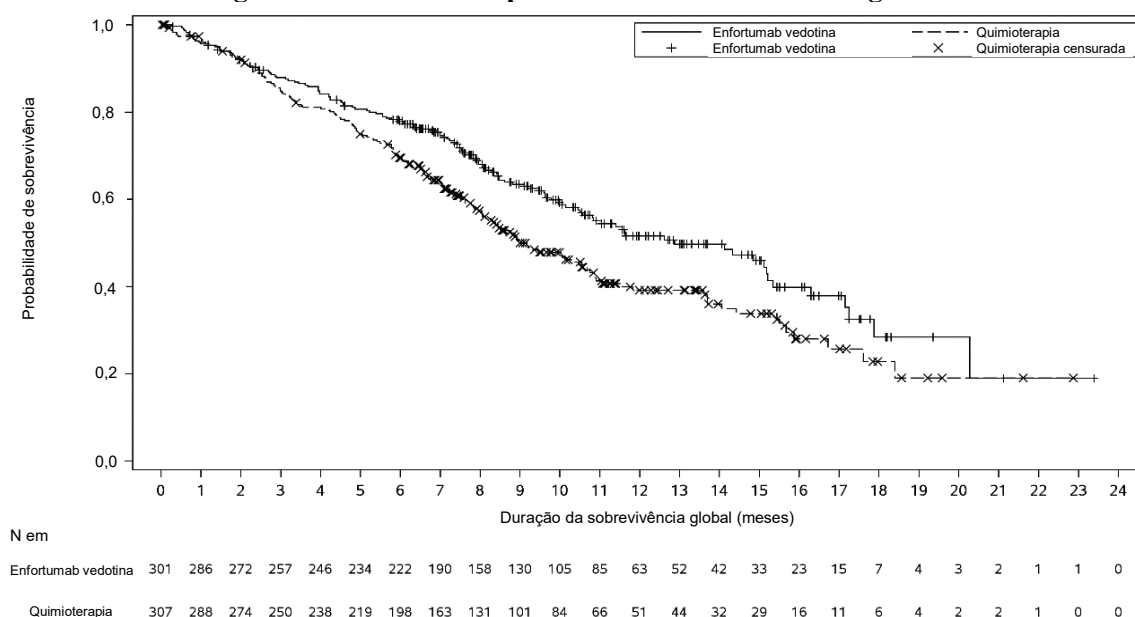
*limite de eficácia pré-determinado = 0,00679, unilateral (ajustado em função das 301 mortes observadas)

[†]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 1. Gráfico de Kaplan Meier da sobrevivência global



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 às proteínas plasmáticas humanas situou-se entre 68% e 82%. Não é provável que o MMAE desloque ou seja deslocado por medicamentos com forte ligação a proteínas. Os estudos *in vitro* indicam que o MMAE é um substrato da glicoproteína-P.

Biotransformação

Uma pequena fração de MMAE libertada por enfortumab vedotina é metabolizada. Os dados *in vitro* indicam que o metabolismo de MMAE 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 aparentou estar limitada pela taxa de libertação a partir de enfortumab vedotina. A eliminação de MMAE apresentou um declínio multiexponencial, com uma semivida de 2,6 dias.

Excreção

A excreção de MMAE ocorre principalmente nas fezes, com uma menor proporção na urina. Após uma única dose de outro CAF que continha MMAE, aproximadamente 24% do total de MMAE administrado foi recuperado nas fezes e urina como MMAE inalterado ao longo de um período de 1 semana. A maioria de MMAE recuperada foi excretada nas fezes (72%). É esperado um perfil de excreção semelhante para o MMAE 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; n=272), moderado (CrCL 30–60 ml/min; n=315) e grave (CrCL 15–<30 ml/min; n=25). 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 cancro urotelial metastático, não foram observadas diferenças significativas na exposição do CAF e foi observado um aumento de 37% da AUC de MMAE em doentes 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, n=65) em comparação com doentes com função hepática normal. Enfortumab vedotina apenas foi estudado num número limitado de doentes com compromisso hepático moderado (n = 3) e não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave. 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 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 inibe o CYP3A4/5, mas não outras isoformas do CYP450. O MMAE não induziu as principais enzimas do CYP450 em hepatócitos humanos.

Estudos *in vitro*

Os estudos *in vitro* indicam que o MMAE é um substrato e não um inibidor do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P). Os estudos *in vitro* determinaram que o MMAE 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 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.

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
3 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.
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 uma 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.
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

MM/YYYY

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Suíça

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

– **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

– **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- Medidas adicionais de minimização do risco

Antes da utilização de Padcev cada Estado Membro deve acordar com a Autoridade Competente Nacional, o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo a comunicação nos media, modalidades de distribuição, e outros aspetos do programa.

O titular de AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o Padcev é comercializado, todos os profissionais de saúde que devem prescrever Padcev recebam os seguintes materiais:

Pack de informação para o doente:

- Folheto informativo para o doente
- Cartão do doente
 - Cartão do doente:
 - Informação aos doentes que o tratamento com Padcev pode causar reações cutâneas incluindo reações cutâneas graves tais como SJS, NET ou outras erupções cutâneas graves.
 - Descrição dos sintomas das reações cutâneas e procurar imediatamente atendimento médico, pois estes podem ser sinais de uma reação cutânea grave.
 - Uma mensagem de alerta para profissionais de saúde que tratam o doente a qualquer momento, incluindo condições de emergência, informando que o doente está a usar Padcev.
 - Detalhes de contacto do médico assistente que prescreveu Padcev.
 - A necessidade de ter o cartão o tempo todo e mostrar a qualquer profissional de saúde.

O titular de AIM deverá fornecer um cartão do doente em cada embalagem do medicamento, cujo texto está incluído no Anexo III.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PADCEV 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão
enfortumab vedotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de enfortumab vedotina.
Após a reconstituição, cada ml contém 10 mg de enfortumab vedotina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém histidina, cloridrato de histidina monohidratado, trealose dihidratada e polissorbato 20

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via intravenosa após a reconstituição e diluição.
Não agitar.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1615/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

PADCEV 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

enfortumab vedotina

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização por via IV após a reconstituição e diluição.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PADCEV 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão
enfortumab vedotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de enfortumab vedotina.
Após a reconstituição, cada ml contém 10 mg de enfortumab vedotina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém histidina, cloridrato de histidina monohidratado, trealose dihidratada e polissorbato 20

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via intravenosa após a reconstituição e diluição.
Não agitar.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1615/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

PADCEV 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão

enfortumab vedotina

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização por via IV após a reconstituição e diluição.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/ml

6. OUTROS

CONTEÚDO DO CARTÃO DO DOENTE

CARTÃO DO DOENTE

PADCEV

(enfortumab vedotina)

- Mantenha este cartão **sempre consigo**, principalmente quando viajar ou quando consultar outro médico.
- Certifique-se de mostrar este cartão a qualquer médico, farmacêutico ou enfermeiro para qualquer tratamento médico ou em qualquer visita ao hospital ou clínica.
- Entre em contacto com o seu médico **imediatamente**, se desenvolver quaisquer efeitos indesejáveis, em particular os listados neste cartão.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES DE SEGURANÇA PARA OS DOENTES

Padcev pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações cutâneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e outras erupções cutâneas graves tais como exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado com fármacos).

Fale **imediatamente** com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sintomas:

- erupção cutânea ou comichão que continua a piorar ou reaparece após tratamento,
- formação de bolhas na pele ou erupção cutânea descamativa,
- feridas ou úlceras dolorosas na boca, nariz, garganta ou área genital,
- febre ou sintomas gripais,
- ou gânglios linfáticos inchados.

Estes podem ser sinais de uma reação cutânea grave que pode acontecer ao receber este medicamento, particularmente durante as primeiras semanas de tratamento. Se estes sintomas ocorrerem o seu médico irá monitorizar o seu estado e poderá prescrever um medicamento para tratar a sua condição da pele. O médico poderá suspender ou descontinuar o seu tratamento até os sintomas serem reduzidos. Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, entre em contacto com o seu médico.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

- Este doente está a ser tratado com Padcev (enfortumab vedotina), o qual pode causar reações cutâneas graves, incluindo SJS e NET (predominantemente durante o primeiro ciclo de tratamento).
- Sintomas que incluem erupção cutânea ou comichão que continua a piorar ou reaparece após o tratamento, formação de bolhas na pele ou erupção cutânea descamativa, feridas ou úlceras dolorosas na boca, nariz, garganta ou área genital, febre ou sintomas gripais ou gânglios linfáticos inchados.
- Febre ou sintomas gripais podem ser o primeiro sinal de uma reação cutânea. 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/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 é fundamental para o reconhecimento precoce, pois o diagnóstico e a prevenção podem melhorar o prognóstico.
- Descontinue permanentemente o tratamento se ocorrer SJS ou NET, reações cutâneas de Grau 4 ou reações cutâneas de Grau 3.
- Para reações cutâneas de Grau 2 com febre, reações cutâneas de Grau 2 com agravamento ou reações cutâneas de Grau 3, o tratamento deve ser suspenso até Grau ≤ 1 e deverá retomar o

tratamento ao mesmo nível de dose ou considerar reduzir a dose em um nível; deve ser considerada a referência para um especialista.

Por favor contacte o Hematologista/Oncologista do doente para obter mais informações e consulte as Informações do Medicamento enfortumab vedotina disponíveis em <https://www.ema.europa.eu/>.

O meu nome: _____

O meu número de contacto: _____

Contacto de emergência: _____

Número do contacto de emergência: _____

Nome do Hematologista/Oncologista/Enfermeiro de Oncologia: _____

Número de contacto: _____

Número de contacto fora do horário de trabalho: _____

Nome do meu Hospital: _____

Número de contacto do meu Hospital: _____

Data de início de PADCEV: _____

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Padcev 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Padcev 30 mg pó para concentrado para solução para perfusão
enfortumab vedotina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Padcev e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Padcev
3. Como utilizar Padcev
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Padcev
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Padcev e para que é utilizado

Padcev contém a substância ativa enfortumab vedotina, a qual é constituída por um anticorpo monoclonal ligado a uma substância que se destina a destruir as células de cancerígenas. O anticorpo monoclonal reconhece determinadas células cancerígenas e fornece a substância às células cancerígenas.

Este medicamento é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro chamado cancro da bexiga (carcinoma urotelial). Padcev é administrado quando o cancro de um doente se disseminou ou não pode ser removido cirurgicamente.

Padcev é administrado a pessoas que receberam anteriormente um medicamento de imunoterapia e também receberam anteriormente um medicamento de quimioterapia contendo platina.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Padcev

Não deve receber Padcev

- se tem alergia a enfortumab vedotina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico imediatamente se:

- tiver qualquer um dos seguintes sintomas de reações cutâneas:
 - erupção cutânea ou comichão que continua a piorar ou reaparece após tratamento,
 - formação de bolhas na pele ou erupção cutânea descamativa,
 - feridas ou úlceras dolorosas na boca, nariz, garganta ou área genital,
 - febre ou sintomas gripais,
 - ou gânglios linfáticos inchados.

- Estes sintomas podem indicar uma reação cutânea grave que pode acontecer ao receber este medicamento, particularmente durante as primeiras semanas de tratamento. Se estes sintomas ocorrerem, o seu médico irá monitorizar o seu estado e poderá prescrever um medicamento para tratar a condição da pele. O médico poderá suspender o seu tratamento até os sintomas serem reduzidos. Se a sua reação cutânea agravar, o seu médico poderá interromper o tratamento. Também encontrará estas informações no Cartão Do Doente incluído na embalagem. É importante que mantenha este Cartão do Doente consigo e o mostre a qualquer profissional de saúde que consultar.
- tiver quaisquer sintomas de níveis elevados de açúcar no sangue, incluindo micção frequente, sede aumentada, visão turva, confusão mental, sonolência, perda de apetite, hálito com odor a fruta, náuseas, vômito ou dor de estômago. Poderá desenvolver níveis elevados de açúcar no sangue durante o tratamento.
- tiver problemas nos pulmões (pneumonite/doença pulmonar intersticial) ou se tiver sintomas novos ou agravados, incluindo dificuldade em respirar, falta de ar ou tosse. Se estes sintomas ocorrerem, o seu médico poderá suspender o tratamento até ocorrer melhoria dos sintomas ou poderá reduzir a dose. Se os seus sintomas se agravarem, o seu médico poderá interromper o tratamento.
- tiver quaisquer sintomas de problemas nos nervos (neuropatia), tais como dormência, formigueiro ou sensação de formigueiro nas mãos ou pés ou fraqueza muscular. Se estes sintomas ocorrerem, o seu médico poderá suspender o tratamento até ocorrer melhoria dos sintomas ou poderá reduzir a dose. Se os seus sintomas agravarem, o seu médico poderá interromper o tratamento.
- tiver problemas nos olhos, como olhos secos, durante o tratamento. Pode desenvolver problemas de olhos secos enquanto receber Padcev.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Padcev

Informe o seu médico se estiver a, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se toma medicamentos para infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol), uma vez que podem aumentar a quantidade de Padcev no seu sangue. Se toma normalmente estes medicamentos, o seu médico poderá decidir substituí-los e prescrever um medicamento diferente para tomar durante o tratamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

Não deve utilizar este medicamento se estiver grávida. Padcev pode ser nocivo para o feto.

As mulheres que iniciam o tratamento com este medicamento e tenham o potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, 12 meses após a interrupção de Padcev.

Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno e pode ser nocivo para o bebé. Não amamente durante o tratamento e pelo menos 6 meses após a interrupção de Padcev.

Os homens a receber tratamento com este medicamento são aconselhados a congelar e armazenar amostras do esperma antes do tratamento. Os homens a receber tratamento com este medicamento são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 9 meses após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir indisposição durante o tratamento.

3. Como utilizar Padcev

Padcev ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico com experiência na administração deste tipo de tratamentos.

Qual a quantidade de Padcev que irá receber

A dose recomendada deste medicamento é de 1,25 mg/kg nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias. O seu médico irá decidir sobre o número de tratamentos de que necessita.

Como irá receber Padcev

Padcev ser-lhe-á administrado através de uma perfusão por via intravenosa numa veia, durante 30 minutos. Antes da utilização, Padcev será adicionado a um saco de perfusão com uma solução de glucose, cloreto de sódio ou lactato de Ringer.

Se perder uma dose de Padcev

É muito importante que compareça a todas as marcações para receber Padcev. Se falhar uma marcação, fale com o seu médico sobre o agendamento da dose seguinte.

Se parar de receber Padcev

Não interrompa o tratamento com Padcev a não ser que tenha discutido este assunto com o seu médico. Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns possíveis efeitos indesejáveis podem ser graves:

- **Reações cutâneas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e outras erupções graves, tais como exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado com o fármaco).** Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes sinais de uma reação cutânea grave: erupção cutânea ou comichão que continua a piorar ou reaparece após tratamento, formação de bolhas na pele ou erupção cutânea descamativa, feridas ou úlceras dolorosas na boca, nariz, garganta ou área genital, febre ou sintomas gripais, ou gânglios linfáticos inchados (frequência desconhecida).
- **Níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia).** Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer sintoma de níveis elevados de açúcar no sangue, incluindo: micção frequente, sede aumentada, visão turva, confusão mental, sonolência, perda de apetite, hálito com odor a fruta, náusea, vômito ou dor de estômago (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).
- **Problemas nos pulmões (pneumonite/doença pulmonar intersticial).** Informe o seu médico imediatamente se tiver sintomas novos ou agravados, incluindo dificuldade em respirar, falta de ar ou tosse (podem afetar até 1 em 10 pessoas).

- **Problemas nos nervos (neuropatia periférica, tais como neuropatia motora, neuropatia sensomotora, parestesia, hipostesia e fraqueza muscular).** Informe o seu médico imediatamente se sentir dormência, formigueiro ou sensação de formigueiro nas mãos ou pés ou fraqueza muscular (podem afetar até 1 em 10 pessoas).
- **Fuga de Padcev para fora da veia e para os tecidos em redor do local de perfusão (extravasamento).** Informe o seu médico ou procure auxílio médico imediatamente se observar qualquer vermelhidão, inchaço, comichão ou desconforto no local de perfusão. Se ocorrer uma fuga de Padcev do local de injeção ou da veia para a pele e tecidos circundantes, isto poderá causar uma reação no local de perfusão. Estas reações podem ocorrer imediatamente depois de receber uma perfusão, mas podem por vezes ocorrer dias após a perfusão (podem afetar até 1 em 10 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- número baixo de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)
- náusea, diarreia e vômito
- fadiga
- perda de apetite
- alteração do paladar
- olho seco
- perda de cabelo
- perda de peso
- pele seca ou com comichão
- erupção cutânea
- inchaços vermelhos, planos ou elevados, na pele
- enzimas do fígado aumentadas (aspartato aminotransferase [AST] ou alanina aminotransferase [ALT])

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- caminhada anormal (perturbação da marcha)
- vermelhidão dos olhos
- urticária na pele
- vermelhidão na pele
- zonas da pele com inflamação, comichão, gretadas ou ásperas
- vermelhidão e formigueiro na palma das mãos ou planta dos pés
- exfoliação da pele
- úlcera da boca
- erupção cutânea com sintomas associados: comichão, vermelhidão, inchaços vermelhos ou zonas vermelhas na pele, bolhas com líquido, bolhas de grandes dimensões, lesões da pele

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- irritação da pele
- sensação de ardor na pele
- problemas com o funcionamento dos nervos que causam sensações estranhas ou problemas de movimento
- diminuição do tamanho dos músculos
- vesícula sanguinolenta
- reação alérgica na pele
- erupção cutânea com sintomas associados: manchas com a aparência de alvos, exfoliação da pele, bolhas planas com líquido

- exfoliação da pele por todo o corpo
- inflamação das dobras da pele, incluindo na virilha
- bolhas ou lesões semelhantes a bolhas na pele
- inflamação ou comichão apenas nas pernas e pés

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Padcev

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.

Não conservar qualquer porção não utilizada da solução para perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Padcev

- A substância ativa é enfortumab vedotina
- Um frasco para injetáveis de 20 mg de pó para concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de enfortumab vedotina
- Um frasco para injetáveis de 30 mg de 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

Os outros componentes são histidina, cloridrato de histidina monohidratado, trealose dihidratada e polissorbato 20.

Qual o aspeto de Padcev e conteúdo da embalagem

Padcev pó para concentrado para solução para perfusão é um pó liofilizado de cor branca a esbranquiçada.

Padcev é fornecido numa caixa que contém 1 frasco de vidro para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Astellas Ireland Co. Limited,
Killorglin,
Co. Kerry
V93 FC86

Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

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.

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.
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 uma 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 para dosagem diluída de enfortumab vedotina é compatível com sacos de perfusão intravenosa constituídos por policloreto de vinil (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.
10. Examine o saco de perfusão visualmente para verificar a presença de partículas ou descoloração antes da utilização. A solução reconstituída deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela e livre 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, poliisopropeno, 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

Padcev destina-se apenas para utilização única.

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