

FICHA TÉCNICA

PADCEV
Enfortumab vedotina
20 mg y 30 mg
Polvo para concentrado para solución para perfusión

ADVERTENCIA: REACCIONES CUTÁNEAS SERIAS

- **PADCEV puede provocar reacciones cutáneas adversas graves y mortales, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que se produjeron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero pueden ocurrir más adelante.**
- **Controlar a los pacientes de cerca para detectar reacciones cutáneas.**
- **Interrumpir PADCEV de inmediato y considerar una consulta con especialistas en caso de sospecha de SJS o TEN o reacciones cutáneas graves.**
- **Suspender PADCEV en forma permanente en pacientes con SJS o TEN confirmados; o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes [*consultar Posología y administración, Advertencias y precauciones y Reacciones adversas*].**

FORMULA:

Cada vial contiene:

Ingrediente activo: enfortumab vedotina 20 mg o 30 mg

Ingredientes inactivos: histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 20 y trehalosa dihidrato.

1 INDICACIONES Y USO

PADCEV está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (CUM) que:

- hayan recibido previamente un inhibidor del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) o un inhibidor del ligando de muerte celular programado 1 (PD-L1) y quimioterapia con platino, o
- no sean elegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y hayan recibido previamente una o más líneas de tratamiento previo.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada de PADCEV es 1.25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para los pacientes de ≥ 100 kg) administrada en una perfusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1 – Modificaciones de la dosis

Reacción adversa	Gravedad ¹	Modificación de la dosis ¹
Reacciones cutáneas <i>[consultar recuadro de advertencias, Advertencias y Precauciones]</i>	Para reacciones cutáneas de grado 2 persistentes o recurrentes	Considerar suspensión hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o reducir la dosis a un nivel de dosis menos.
	Reacciones cutáneas de grado 3	Suspender hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o reducir la dosis a un nivel de dosis menos.
	Sospecha de SJS o TEN	Suspender de inmediato, consultar con un especialista para confirmar el diagnóstico. Si no es SJS/TEN, consultar reacciones cutáneas de grado 2-4.
	SJS o TEN confirmados; reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes	Suspender en forma permanente.
Hiperglucemia <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Glucemia >250 mg/dL	Suspender hasta que la glucemia elevada haya bajado hasta ≤ 250 mg/dL, y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.
Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)	Grado 2	Suspender hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis

<i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>		o considerar reducir la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado ≥ 3	Suspender en forma permanente.
Neuropatía periférica <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Grado 2	Suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis (si es la primera ocurrencia). En caso de recurrencia, suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento a un nivel de dosis menos.
	Grado ≥ 3	Suspender en forma permanente.
Otra toxicidad no hematológica <i>[consultar Reacciones adversas]</i>	Grado 3	Suspender hasta el grado ≤ 1 , luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o considerar la reducción de la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado 4	Suspender en forma permanente.
Toxicidad hematológica <i>[consultar Reacciones adversas]</i>	Trombocitopenia de grado 3 o 2	Suspender hasta el grado ≤ 1 , y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o considerar la reducción de la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado 4	Suspender hasta el grado ≤ 1 , y luego reducir la dosis en un nivel de dosis o suspender el tratamiento en forma permanente.

1. El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal.

Tabla 2 - Pauta recomendada para la reducción de la dosis

	Nivel de dosis
Dosis inicial	1.25 mg/kg hasta 125 mg
Primera reducción de la dosis	1.0 mg/kg hasta 100 mg
Segunda reducción de la dosis	0.75 mg/kg hasta 75 mg
Tercera reducción de la dosis	0.5 mg/kg hasta 50 mg

Instrucciones para la preparación y la administración

- Administrar PADCEV únicamente como una perfusión intravenosa.
- PADCEV es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales correspondientes de manipulación y eliminación.¹

Antes de la administración, el vial de PADCEV se reconstituye con agua estéril para inyección. Luego, la solución reconstituida se diluye en una bolsa para perfusión intravenosa que contenga dextrosa al 5% para inyección, cloruro de sodio al 0.9% para inyección o solución de lactato de Ringer para inyección.

Reconstitución en un vial de dosis única

1. Seguir los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiadas de medicamentos oncológicos.
2. Aplicar una técnica aséptica adecuada para la reconstitución y preparación de las soluciones a administrar.
3. Calcular la dosis recomendada sobre la base del peso del paciente para determinar la cantidad y la concentración (20 mg o 30 mg) de viales necesarios.
4. Reconstituir cada vial como se indica a continuación. De ser posible, el flujo de agua estéril para inyección debe dirigirse a las paredes del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado:
 - a. vial de 20 mg: agregar 2.3 mL de agua estéril para inyección para obtener 10 mg/mL de PADCEV.
 - b. vial de 30 mg: agregar 3.3 mL de agua estéril para inyección, para obtener 10 mg/mL de PADCEV.
5. Girar lentamente cada vial hasta que el contenido se haya disuelto por completo. Permitir que el(los) vial(es) reconstituido(s) reposen

- durante al menos 1 minuto hasta que ya no haya burbujas. NO AGITAR EL VIAL. No exponer a la luz solar directa.
6. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución reconstituida debe ser transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido y estar libre de partículas visibles. Desechar todos los viales que tengan partículas visibles o decoloración.
 7. Según la dosis calculada, agregar la solución reconstituida del (de los) vial(es) a la bolsa de perfusión de inmediato. Este producto no contiene conservantes. Si no se lo(s) usa de inmediato, el(los) vial(es) pueden almacenarse por hasta 24 h refrigerados de 2 °C a 8 °C. NO CONGELAR. Desechar los viales no utilizados con solución reconstituida que se hayan excedido del tiempo de almacenamiento recomendado.

Dilución en la bolsa de perfusión

8. Retirar la dosis calculada de solución reconstituida del (de los) vial(es) y transferirla a una bolsa para perfusión.
9. Diluir PADCEV con dextrosa al 5% para inyección, cloruro de sodio al 0.9% para inyección o solución de lactato de Ringer para inyección. El tamaño de la bolsa de perfusión debe permitir que se agregue suficiente diluyente para obtener una concentración final de 0.3 mg/mL a 4 mg/mL de PADCEV.
10. Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. NO AGITAR LA BOLSA. No exponer a la luz solar directa.
11. Inspeccionar visualmente la bolsa de perfusión para detectar partículas o decoloración antes del uso. La solución reconstituida debe ser transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido y estar libre de partículas visibles. NO USAR la bolsa de perfusión si se observan partículas o decoloración.
12. Desechar el producto no utilizado que quede en los viales de dosis única.

Administración

13. Administrar inmediatamente la perfusión durante 30 minutos mediante una vía intravenosa.

14. Si la perfusión no se administra de inmediato, la bolsa de perfusión preparada no debe almacenarse por más de 16 horas a 2 °C a 8 °C. NO CONGELAR.

NO administrar PADCEV como pulso o bolo intravenoso.

NO mezclar PADCEV ni administrar como perfusión con otros medicamentos.

Datos Farmacéuticos

No coadministrar otros fármacos a través de la misma línea de perfusión.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 20 mg y 30 mg de enfortumab vedotina como polvo liofilizado de blanco a blancuzco en un vial de dosis única para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

NO administre el medicamento a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo ni a ninguno de los excipientes.

5 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Reacciones cutáneas

Ocurrieron reacciones adversas cutáneas graves, incluidos casos mortales de SJS o TEN en pacientes tratados con PADCEV. Estos dos trastornos ocurrieron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero pueden ocurrir después.

Se informaron reacciones cutáneas en 55% de los 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos. Veintitrés por ciento (23%) de los pacientes presentó erupción maculopapular y 33% presentó prurito. Ocurrieron reacciones cutáneas de grado 3 y 4 en 13% de los pacientes, las que incluyeron erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción o erupción medicamentosa, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa y eritrodisestesia palmoplantar. En ensayos clínicos, la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 0.6 meses (intervalo: 0.1 a 6.4 meses). Entre los pacientes que presentaron una reacción cutánea que causó la interrupción de la dosis que luego reiniciaron PADCEV (n = 59), el 24% de los pacientes que reinició con la misma dosis y el 16% de los pacientes que reinició con una dosis reducida presentaron reacciones cutáneas graves recurrentes. Las reacciones cutáneas causaron la suspensión

permanente de PADCEV en el 2.6% de los pacientes [consultar Reacciones Adversas].

Controlar a los pacientes de cerca durante todo el tratamiento para detectar reacciones cutáneas. Considerar un tratamiento apropiado, como antihistamínicos y corticoesteroides tópicos para las reacciones cutáneas, según se indique clínicamente.

Para las reacciones cutáneas de grado 2 persistentes o recurrentes, considerar la suspensión de PADCEV hasta grado ≤ 1 . Suspender PADCEV y derivar con especialistas para la sospecha de SJS, TEN o para las reacciones cutáneas Grado 3.

Suspender PADCEV en forma permanente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnsons o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes [consultar Dosis y administración].

Hiperglucemia

Se informaron hiperglucemia y cetoacidosis diabética (CAD), incluso eventos mortales, en pacientes con y sin diabetes mellitus preexistente tratados con PADCEV.

Los pacientes con hemoglobina inicial de A1C $\geq 8\%$ fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos, 14% de los 680 pacientes tratados con PADCEV desarrolló hiperglucemia; 7% de los pacientes desarrolló hiperglucemia de grado 3 o 4. La incidencia de hiperglucemia de grado 3 o 4 aumentó en los pacientes con mayor índice de masa corporal y en los pacientes con una mayor A1C inicial. El cinco por ciento (5%) de los pacientes debió iniciar tratamiento con insulina para la hiperglucemia. La mediana de tiempo hasta la aparición de hiperglucemia fue de 0.6 meses (intervalo: 0.1 a 20.3 meses). La hiperglucemia provocó la suspensión de PADCEV en forma permanente en el 0.6% de los pacientes [consultar Reacciones adversas].

Controlar de cerca los niveles de glucemia en los pacientes con diabetes mellitus o hiperglucemia, o con riesgo de desarrollarlas.

Suspender PADCEV si la glucemia está elevada (>250 mg/dL) [consultar Posología y Administración].

Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se presentó neumonitis/EPI grave, potencialmente mortal o mortal en pacientes tratados con PADCEV.

En ensayos clínicos, el 3.1% de los 680 pacientes tratados con PADCEV presentaron neumonitis/EPI de cualquier grado y el 0.7% tuvieron neumonitis/EPI de grado 3 o 4. En ensayos clínicos, la mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis/EPI fue de 2.9 meses (intervalo: 0.6 a 6 meses).

Controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas que indiquen neumonitis/EPI, como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en estudios radiológicos. Evaluar y excluir causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos signos y síntomas mediante los estudios complementarios apropiados.

Suspender PADCEV en los pacientes que presenten neumonitis de grado 2/EPI y considerar una reducción de la dosis. Suspender PADCEV en forma permanente en todos los pacientes con neumonitis de grado 3 o 4/EPI [consultar Posología y Administración].

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica se presentó en 52% de los 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos, lo que incluye 39% con neuropatía sensorial, 7% con debilidad muscular y 6% con neuropatía motriz; 4% de ellos experimentaron reacciones de grado 3 y 4.

La neuropatía periférica ocurrió en pacientes tratados con PADCEV con o sin neuropatía periférica preexistente. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica de grado ≥ 2 fue de 4.6 meses (intervalo: 0.1 a 15.8 meses). Esta reacción causó la suspensión del tratamiento en 5% de los pacientes [consultar Reacciones adversas].

Controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía periférica nueva o que empeore y considerar la interrupción o reducción de la dosis de PADCEV en caso de neuropatía periférica.

Suspender el uso de PADCEV en forma permanente en pacientes que desarrollen neuropatía periférica de grado ≥ 3 [consultar Posología y Administración].

Trastornos oculares

Se informaron trastornos oculares en 40% de los 384 pacientes tratados con PADCEV en los ensayos clínicos con exámenes oftalmológicos programados. La mayoría de estos eventos implicaron la córnea e incluyeron eventos asociados con ojos secos, como queratitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, deficiencia de células madre limbares y queratopatía.

Los síntomas de ojo seco se produjeron en el 34% de los pacientes y la visión borrosa, en el 13% de los pacientes durante el tratamiento con PADCEV. La mediana de tiempo hasta la aparición de trastorno ocular sintomático fue de 1.6 meses (intervalo: 0 a 19.1 meses). Controlar a los pacientes para detectar trastornos oculares. Considerar la posibilidad de utilizar lágrimas artificiales como tratamiento preventivo para los ojos secos y realizar una evaluación oftalmológica si se presentan síntomas oculares o si estos no mejoran. Considerar un tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos, si así se indica después de un examen oftalmológico. Considerar la interrupción o reducción

de la dosis de PADCEV en caso de trastornos oculares sintomáticos.

Extravasación en el lugar de la perfusión

Se observaron reacciones cutáneas y del tejido blando secundarias a la extravasación después de la administración de PADCEV. De los 680 pacientes, 1.6% experimentaron reacciones cutáneas y de tejidos blandos, incluido un 0.3% que experimentó reacciones de grado 3 o 4. Las reacciones pueden ser tardías. El eritema, la hinchazón, el aumento de la temperatura y el dolor empeoraron hasta 2 a 7 días tras la extravasación y se resolvieron dentro de las 1 a 4 semanas del pico. Dos pacientes (0.3%) presentaron reacciones de extravasación con celulitis, ampollas o exfoliación secundarias. Garantizar un acceso venoso adecuado antes de iniciar la administración de PADCEV y controlar la posible extravasación durante la administración. Si se produce una extravasación, detener la perfusión y controlar las reacciones adversas.

Toxicidad embrionofetal

Según el mecanismo de acción y los resultados obtenidos de estudios realizados en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad embrionofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas similares a las exposiciones clínicas con la dosis recomendada para seres humanos de 1.25 mg/kg.

Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto. Recomendar a las pacientes mujeres en edad fértil el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 2 meses después de la última dosis. Recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis [consultar Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica].

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios con enfortumab vedotina y los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en otras secciones de la ficha técnica [consultar recuadro de advertencias y Advertencias y Precauciones]:

- Reacciones cutáneas

- Hiperglucemia
- Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)
- Neuropatía periférica
- Trastornos oculares
- Extravasación en el lugar de la perfusión

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada que se describe en Advertencias y Precauciones refleja la exposición a PADCEV como agente único en dosis de 1.25 mg/kg en 680 pacientes en los ensayos EV-301, EV-201, EV-101 y EV-102. Los trastornos oculares reflejan 384 pacientes en los ensayos EV-201, EV-101 y EV-102. Entre los 680 pacientes que recibían PADCEV, 36% tuvieron una exposición de ≥ 6 meses y 9% tuvieron una exposición de ≥ 12 meses. En esta población agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron erupción, aspartato aminotransferasa elevada, glucosa elevada, creatinina elevada, fatiga, neuropatía periférica, linfocitos disminuidos, alopecia, disminución del apetito, hemoglobina disminuida, diarrea, sodio disminuido, náusea, prurito, fosfato disminuido, disgeusia, alanina aminotransferasa elevada, anemia, albúmina disminuida, neutrófilos disminuidos, urato elevado, lipasa elevada, plaquetas disminuidas, disminución del peso y piel seca.

Los datos descritos en las siguientes secciones reflejan la exposición a PADCEV en un estudio abierto, aleatorizado (EV-301); y en la cohorte 1 y en la cohorte 2 de un estudio abierto, de grupo único y de 2 cohortes (EV-201). Los pacientes recibieron PADCEV en dosis de 1.25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico con tratamiento previo

EV-301

La seguridad de PADCEV se evaluó en el estudio EV-301 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n=296) que recibieron al menos una dosis de PADCEV 1.25 mg/kg y que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y quimioterapia

basada en platino [consultar Estudios clínicos]. No se realizaron exámenes oftalmológicos de rutina en el estudio EV-301. La mediana de la duración de la exposición a PADCEV fue de 5 meses (intervalo: 0.5 a 19.4 meses).

Ocurrieron reacciones adversas serias en 47% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección urinaria, lesión renal aguda (cada una, 7%) y neumonía (5%). Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes, que incluyeron disfunción multiorgánica (1.0%), disfunción hepática, shock séptico, hiperglucemia, neumonitis y absceso pélvico (cada una, 0.3%).

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en 17% de los pacientes y las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que causó la suspensión permanente fueron la neuropatía periférica (5%) y la erupción (4%).

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis se presentaron en 61% de los pacientes; entre ellas, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 4\%$) fueron la neuropatía periférica (23%), la erupción (11%) y la fatiga (9%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en 34% de los pacientes; entre ellas, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neuropatía periférica (10%), erupción (8%), disminución del apetito (3%) y fatiga (3%).

La Tabla 3 resume las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 15\%$) del estudio EV-301.

Reacción adversa	PADCEV n=296		Quimioterapia n=291	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ¹	54	14	20	0.3
Alopecia	47	0	38	0
Prurito	34	2	7	0
Piel seca	17	0	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ²	50	9	40	7
Pirexia ³	22	2	14	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ⁴	50	5	34	3
Disgeusia ⁵	26	0	8	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	41	5	27	2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ⁶	35	4	23	2

Náuseas	30	1	25	2
Estreñimiento	28	1	25	2
Dolor abdominal ⁷	20	1	14	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ⁸	25	2	35	5
Trastornos oculares				
Ojo seco ⁹	24	0.7	6	0.3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	20	6	30	12
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria ¹⁰	17	6	13	3
Trastornos vasculares				
Hemorragia ¹¹	17	3	13	2
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	16	0.3	7	0

1. Incluye: ampolla, ampolla con sangre, conjuntivitis, dermatitis, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eczema, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, irritación de la piel, exfoliación de la piel, estomatitis.
2. Incluye: fatiga, astenia
3. Incluye: pirexia, hipertermia, hiperpirexia, temperatura corporal elevada
4. Incluye: sensación de ardor, polineuropatía desmielinizante, disestesia, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivomotora periférica, parálisis del nervio peroneo, neuropatía periférica sensorial, alteración de la marcha, polineuropatía, pérdida sensorial
5. Incluye: disgeusia, ageusia, hipogeusia
6. Incluye: diarrea, colitis, enterocolitis
7. Incluye: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen, molestia abdominal, dolor hepático, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal
8. Incluye: mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, artritis, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de columna, rigidez musculoesquelética, molestia musculoesquelética
9. Incluye: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, irritación ocular, queratitis, queratopatía, aumento del lagrimeo, disfunción de las glándulas de Meibomio, molestia ocular, queratitis punteada
10. Incluye: infección urinaria, infección urinaria bacteriana, infección urinaria enterocócica, infección urinaria estreptocócica, infección urinaria por Escherichia, pielonefritis aguda, pielonefritis por Escherichia, infección urinaria fúngica, cistitis, infección urinaria estafilocócica, infección urinaria por Pseudomonas
11. Incluye: hematuria, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia tumoral, hemoptisis, hemorragia vaginal, hemorragia anal, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia uretral, hemorragia en el lugar de la perfusión, hemorragia conjuntiva, ascitis hemorrágica, hemorragia hemorroidal

Las reacciones adversas clínicamente significativas (<15%) incluyen vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglucemia

(10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), neumonitis (3%) y extravasación en el lugar de la perfusión (0.7%).

Tabla 4 - Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) de pacientes tratados con PADCEV en el estudio EV-301

Anomalía de laboratorio	PADCEV ^{iError! No se encuentra el origen de la referencia.}		Quimioterapia ^{iError! No se encuentra el origen de la referencia.}	
	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Linfocitos disminuidos	41	14	34	18
Hemoglobina disminuida	28	4	42	14
Neutrófilos disminuidos	27	12	25	17
Bioquímica				
Fosfato disminuido	39	8	24	6
Glucosa elevada (sin ayunas)	33	9	27	6
Creatinina elevada	18	2	13	0
Potasio disminuido	16	2	7	3
Lipasa elevada	13	8	7	4
Sodio disminuido	8	8	5	5

1. El denominador utilizado para calcular el índice osciló de 262 a 287 en función de la cantidad de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor después del tratamiento.

Cohorte 1 del estudio EV-201

La seguridad de PADCEV se evaluó en la cohorte 1 del estudio EV-201 en pacientes (n=125) con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia de platino [consultar Estudios clínicos]. Los pacientes recibieron PADCEV 1.25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a PADCEV fue de 4.6 meses (intervalo: 0.5 a 15.6).

Se presentaron reacciones adversas serias en 46% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron infección urinaria (6%), celulitis (5%), neutropenia febril (4%), diarrea (4%), septicemia (3%), lesión renal aguda (3%), disnea (3%) y erupción (3%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 3.2% de los pacientes, que

incluyeron insuficiencia respiratoria aguda, neumonía por aspiración, trastorno cardíaco, septicemia y neumonitis (cada una, 0.8%).

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en 16% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que causó la suspensión permanente fue neuropatía periférica (6%).

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis ocurrieron en 64% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (18%), erupción (9%) y fatiga (6%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en 34% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que causaron la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (12%), erupción (6%) y fatiga (4%).

La Tabla 5 resume las reacciones adversas de Todos los grados y de Grados 3-4 informadas en pacientes en la cohorte 1 del estudio EV-201.

Tabla 5 - Reacciones adversas informadas en $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 1 del estudio EV-201

Reacción adversa	PADCEV n=125	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Todas	100	73
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ¹	56	6
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ²	56	4
Disgeusia	42	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	52	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ³	52	13
Alopecia	50	0
Piel seca	26	0
Prurito ⁴	26	2
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	45	3
Diarrea ⁵	42	6
Vómitos	18	2
Trastornos oculares		
Ojo seco ⁶	40	0

1. Incluye: astenia y fatiga

2. Incluye: hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, neuralgia, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial y neuropatía sensitivomotora periférica.
3. Incluye: dermatitis acneiforme, dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, reacción de fotosensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, erupción prurítica, erupción vesicular, exfoliación de la piel, dermatitis por estasis y exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos y urticaria.
4. Incluye: prurito y prurito generalizado
5. Incluye: colitis, diarrea y enterocolitis
6. Incluye: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, irritación ocular, queratitis, queratopatía, aumento del lagrimeo, deficiencia de células madre limbares, disfunción de las glándulas de Meibomio, molestia ocular, queratitis puntada, tiempo de ruptura de la película lagrimal disminuido

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen herpes zóster (3%), neumonitis (2%) y extravasación en el lugar de la perfusión (2%).

Tabla 6 - Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 1 del estudio EV-201

Anomalía de laboratorio	PADCEV	
	Grados 2-4 ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Hematología		
Hemoglobina disminuida	34	10
Linfocitos disminuidos	32	10
Neutrófilos disminuidos	14	5
Bioquímica		
Fosfato disminuido	34	10
Glucosa elevada (sin ayunas)	27	8
Creatinina elevada	20	2
Potasio disminuido	19 ²	1
Lipasa elevada	14	9
Sodio disminuido	8	8
Urato elevado	7	7

1. El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en la cantidad de pacientes con un valor de laboratorio inicial y después del tratamiento disponible para 121 o 122 pacientes.
2. Incluye grado 1 (potasio 3.0-3.5 mmol/L) – grado 4.

Cohorte 2 del estudio EV-201

La seguridad de PADCEV se evaluó en la cohorte 2 del estudio EV-201 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n=89) que recibieron al menos una dosis de PADCEV 1.25 mg/kg y habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y que no podían recibir quimioterapia basada en cisplatino. La mediana de duración de la exposición fue de 5.98 meses (intervalo: 0.3 a 24.6 meses).

Se presentaron reacciones adversas serias en 39% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron neumonía, septicemia y diarrea (cada una, 5%). Las reacciones adversas mortales ocurrieron en 8% de los pacientes, lo que incluye lesión renal aguda (2.2%), acidosis metabólica, septicemia, disfunción multiorgánica, neumonía y neumonitis (cada una, 1.1%).

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en 20% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$) que causó la suspensión permanente fue neuropatía periférica (7%).

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis ocurrieron en 60% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que causaron la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (9%), fatiga (8%), diarrea (5%), aspartato aminotransferasa elevada (3%) e hiperglucemia (3%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en 49% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que causaron la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (11%) y fatiga (7%).

La Tabla 7 resume las reacciones adversas de todos los grados y de grados 3-4 informadas en los pacientes de la cohorte 2 del estudio EV-201.

Tabla 7 - Reacciones adversas $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) en los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 2 del estudio EV-201

Reacción adversa	PADCEV n=89	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹	66	17
Alopecia	53	0
Prurito	35	3
Piel seca	19	1
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ²	58	8
Disgeusia ³	29	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ⁴	48	11
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	40	6
Hiper glucemia	16	9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	38	11
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ⁵	36	8
Náuseas	30	1
Exploraciones complementarias		
Peso disminuido	35	1
Trastornos oculares		
Ojo seco ⁶	30	0

1. Incluye: ampolla, conjuntivitis, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, eritema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción vesicular, exfoliación de la piel, estomatitis
2. Incluye: polineuropatía desmielinizante, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivomotora periférica, parálisis del nervio peroneo, neuropatía periférica sensorial
3. Incluye: disgeusia, ageusia, hipogeusia
4. Incluye: fatiga, astenia
5. Incluye: diarrea, colitis, enterocolitis
6. Incluye: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, irritación ocular, queratitis, queratopatía, aumento del lagrimeo, deficiencia de células madre limbares, disfunción de las glándulas de Meibomio, molestia ocular, queratitis puntada, tiempo de ruptura de la película lagrimal disminuido

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) fueron vómitos (13%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), lipasa elevada (11%),

alanino aminotransferasa elevada (10%), neumonitis (4%) y extravasación en el lugar de la perfusión (1%).

Tabla 8 - Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 2 del estudio EV-201

Anomalía de laboratorio	PADCEV N=88 ¹	
	Grados 2-4 ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Hematología		
Linfocitos disminuidos	43	15
Hemoglobina disminuida	34	5
Neutrófilos disminuidos	20	9
Bioquímica		
Glucosa elevada (sin ayunas)	36	13
Fosfato disminuido	25	7
Creatinina elevada	23	3
Lipasa elevada	18	11
Urato elevado	9	9
Potasio elevado	8	6
Sodio disminuido	7	7

1. En función de la cantidad de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor después del tratamiento.

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de PADCEV posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica [consultar Advertencias y Precauciones].

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios

factores, como la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento en que se toma la muestra, los medicamentos concomitantes y si existe una enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos de enfortumab vedotina puede ser engañosa.

Después de la administración de PADCEV 1.25 mg/kg; 16/590 (2.7%) pacientes tuvieron un resultado positivo para anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra enfortumab vedotina en uno o más puntos cronológicos después del inicio. Debido a la cantidad limitada de pacientes con ATA contra enfortumab vedotina, no pueden extraerse conclusiones con respecto a un potencial efecto de inmunogenicidad sobre la eficacia, la seguridad o la farmacocinética.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del área de farmacovigilancia de TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o por correo electrónico: fvigilancia@tecnofarma.com.pe.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de Otros Fármacos sobre PADCEV

Inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4

El uso concomitante con inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4 podría aumentar la exposición a la MMAE no conjugada [consultar Farmacología clínica], lo que podría aumentar la incidencia o la gravedad de las toxicidades de PADCEV. Controlar de cerca a los pacientes para detectar signos de toxicidad cuando PADCEV se administre de forma concomitante con inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4.

Otras Formas de Interacción con Alimentos, Medicamentos Herbarios

PADCEV se administra como una perfusión intravenosa, no se esperan interacciones con alimentos o medicamentos herbarios.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consultar Farmacología clínica]. No se cuenta con datos de estudios realizados en seres humanos sobre el uso de PADCEV en mujeres embarazadas que permitan informar sobre un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante la organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas similares a las exposiciones con la dosis recomendada para seres humanos de 1.25 mg/kg (consultar Datos). Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente de defectos de nacimiento importantes y aborto natural en la población indicada.

Datos

Datos de estudios en animales

En un estudio piloto de desarrollo embriofetal en ratas, la administración de enfortumab vedotina el día 6 y 13 de gestación durante el período de organogénesis dio lugar a la pérdida de toda la camada en todas las ratas preñadas con la dosis materna tóxica de 5 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición con la dosis recomendada para seres humanos). Una dosis de 2 mg/kg (similar a la exposición a la dosis recomendada para seres humanos) causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal y malformaciones estructurales que incluían gastrosquisis, malrotación de las extremidades posteriores, ausencia de pata delantera, posición anómala de los órganos internos y arco cervical fusionado. Además, se observaron alteraciones esqueléticas (esternebras asimétricas, fusionadas, osificadas de manera incompleta y deformadas, arco cervical deformado y osificación unilateral de los centros torácicos) y una disminución del peso fetal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de enfortumab vedotina en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con PADCEV y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

Pruebas de embarazo

Realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con PADCEV [consultar Uso en poblaciones específicas].

Métodos anticonceptivos

Mujeres

PADCEV puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada [consultar Uso en poblaciones específicas]. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PADCEV y por 2 meses después de la última dosis.

Hombres

Se debe recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Mujeres

Según los resultados obtenidos en animales con conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs) que contienen MMAE, PADCEV puede perjudicar la fertilidad femenina. El efecto sobre la fertilidad es reversible [ver *Toxicología no clínica*].

Hombres

Según los resultados obtenidos de estudios realizados en animales, PADCEV puede perjudicar la fertilidad de los hombres [consultar *Toxicología preclínica*].

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de PADCEV en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos, 440 (65%) tenían 65 años de edad o más y 168 (25%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes [consultar *Farmacología Clínica*].

Insuficiencia hepática

Evitar el uso de PADCEV en pacientes con deterioro hepático moderado o

grave (bilirrubina total $>1.5 \times \text{ULN}$ y cualquier AST). PADCEV solo se ha evaluado en una cantidad limitada de pacientes con deterioro hepático moderado ($n=3$) y no se ha evaluado en pacientes con deterioro hepático grave [consultar Farmacología clínica]. En otro conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que contiene MMAE, la frecuencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 y las muertes fue mayor en los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C), en comparación con los pacientes con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra PADCEV a pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total 1 a $1.5 \times \text{ULN}$ y cualquier AST, o bilirrubina total $\leq \text{ULN}$ y AST $> \text{ULN}$).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina (CrCL) $>60-90 \text{ mL/min}$), moderado (CrCL $30-60 \text{ mL/min}$) o grave (CrCL $<30 \text{ mL/min}$) [consultar Farmacología clínica].

9 SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de enfortumab vedotina. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado de cerca para detectar reacciones adversas, y el tratamiento de apoyo debe administrarse según corresponda teniendo en cuenta la vida media de 3,6 días (ADC) y 2,6 días (MMAE).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO

10 DESCRIPCIÓN

Enfortumab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) dirigido contra la nectina-4 compuesto por un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado de clase IgG1 kappa anti nectina-4 (AGS-22C3) conjugado con el agente inhibidor de microtúbulos de molécula pequeña, la monometil auristatina E (MMAE) mediante un enlazador de maleimidocaproil valina-citrulina (vc) escindible de la proteasa (SGD-1006). La conjugación se produce en los residuos de cisteína que comprenden los enlaces disulfuro intracatenarios del anticuerpo para obtener un producto con una relación fármaco-anticuerpo de aproximadamente 3.8:1. El peso molecular es de aproximadamente 152 kDa.

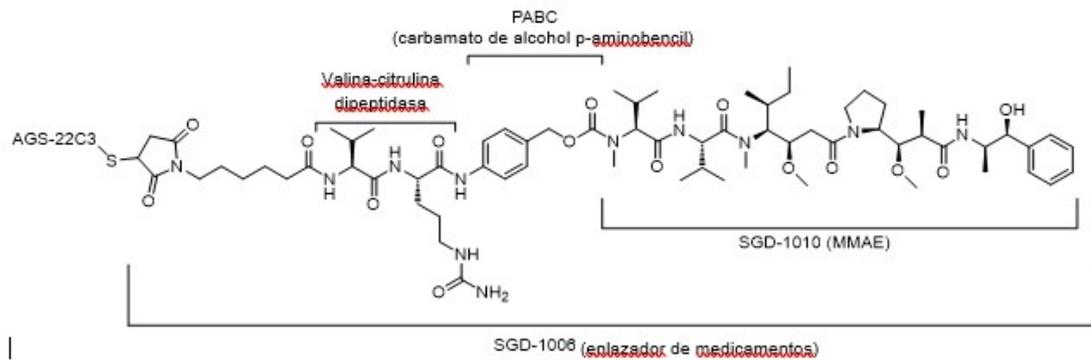


Figura 1. Fórmula estructural

Aproximadamente 4 moléculas de MMAE están unidas a cada molécula de anticuerpo. Enfortumab vedotina se produce por la conjugación química del anticuerpo y los componentes de molécula pequeña. El anticuerpo es producido por células de mamíferos (ovario de hámster chino) y los componentes de molécula pequeña son producidos por síntesis química.

PADCEV (enfortumab vedotina) inyectable se suministra en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blancuzco en viales de dosis única para administración por vía intravenosa. PADCEV se suministra en viales de 20 mg y 30 mg y debe reconstituirse con agua estéril para inyección (2.3 mL y 3.3 mL, respectivamente) para obtener una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla clara con una concentración final de 10 mg/mL [consultar Posología y administración]. Una vez reconstituidos, cada vial permite la extracción de 2 mL (20 mg) y 3 mL (30 mg). Cada mL de solución reconstituida contiene 10 mg de enfortumab vedotina, histidina (1.4 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2.31 mg), polisorbato 20 (0.2 mg) y trehalosa dihidrato (55 mg) con un pH de 6.0.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Enfortumab vedotina es un ADC. El anticuerpo es un IgG1 humano dirigido contra la nectina-4, una proteína de adhesión ubicada en la superficie celular. La molécula pequeña, MMAE, es un agente inhibidor de la formación de microtúbulos, unido al anticuerpo a través de un enlazador escindible de la proteasa. Los datos preclínicos sugieren que la actividad antineoplásica de enfortumab vedotina se debe a la unión del ADC con las células que expresan la nectina-4, seguida de la internalización del complejo ADC-nectina-4 y la liberación de MMAE por medio de la división proteolítica. La liberación de MMAE rompe la red de microtúbulos dentro de la célula, induce la detención del ciclo celular y causa la muerte celular por apoptosis.

Farmacodinamia

En un análisis de exposición-respuesta, una mayor exposición a enfortumab vedotina se asoció con una mayor incidencia de algunas reacciones adversas (por ej., neuropatía periférica de grado ≥ 2 , hiperglucemia de grado ≥ 3). La relación exposición-respuesta respecto de la eficacia no se ha caracterizado completamente.

Electrofisiología cardíaca

En la dosis recomendada, PADCEV no causó una gran prolongación del intervalo QTc (>20 ms).

Farmacocinética

El análisis farmacocinético de la población incluyó datos de 748 pacientes de cinco estudios. La farmacocinética de enfortumab vedotina se caracterizó después de dosis únicas y múltiples en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico y otros tumores sólidos.

Los parámetros de exposición del ADC y la MMAE no conjugada (el componente citotóxico de enfortumab vedotina) se resumen en la Tabla 9 a continuación. Las concentraciones máximas de ADC se observaron cerca del final de la perfusión intravenosa, mientras que las concentraciones máximas de la MMAE se observaron aproximadamente 2 días después de la dosis de enfortumab vedotina. Se observó una acumulación mínima del ADC y la MMAE tras la administración repetida de enfortumab vedotina a los pacientes. Se alcanzaron concentraciones estables de ADC y MMAE después de 1 ciclo de tratamiento.

Tabla 9 - Parámetros de exposición del ADC y la MMAE no conjugada después del primer ciclo de tratamiento con una dosis de 1.25 mg/kg de enfortumab vedotina los días 1, 8 y 15

	ADC Media (\pm SD)	MMAE no conjugada Media (\pm SD)
$C_{m\acute{a}x}$	28 (6.1) $\mu\text{g}/\text{mL}$	5.5 (3.0) ng/mL
$\text{AUC}_{0-28\text{d}}$	110 (26) $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$	85 (50) $\text{ng}\cdot\text{d}/\text{mL}$
$C_{m\acute{i}n,0-28\text{d}}$	0.31 (0.18) $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.81 (0.88) ng/mL

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima, $\text{AUC}_{0-28\text{d}}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta los 28 días,

$C_{m\acute{i}n,0-28\text{d}}$ = concentración previa a la dosis en el día 28

Distribución

El volumen medio en estado estacionario estimado del ADC fue de 12,8

litros tras la administración de enfortumab vedotina. La unión de la MMAE a las proteínas plasmáticas estuvo en el intervalo de 68% a 82%, in vitro.

Eliminación

El ADC y la MMAE mostraron disminuciones multiexponenciales con una semivida de eliminación de 3.6 días y 2.6 días, respectivamente. La media de depuración (CL) de enfortumab vedotina y MMAE no conjugada en los pacientes fue de 0.11 L/h y 2.11 L/h, respectivamente. La eliminación de la MMAE pareció estar limitada por su tasa de liberación de enfortumab vedotina.

Metabolismo

El catabolismo de enfortumab vedotina no se ha estudiado en seres humanos; sin embargo, se espera que sufra catabolismo y forme pequeños péptidos, aminoácidos, MMAE no conjugada y catabolitos relacionados con la MMAE no conjugada.

El fármaco enfortumab vedotina libera MMAE por medio de la escisión proteolítica. In vitro, la MMAE es metabolizada principalmente por el CYP3A4.

Excreción

La excreción de enfortumab vedotina no se ha caracterizado completamente. Después de una dosis única de otro ADC que contiene MMAE, el 17% del total de MMAE administrada se recuperó en las heces y el 6%, en la orina en un período de 1 semana, principalmente como fármaco intacto. Se espera un perfil de excreción similar para la MMAE después de la administración de enfortumab vedotina.

Poblaciones específicas

Según el análisis farmacocinético de la población, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de enfortumab vedotina en función de la edad (24 a 90 años), el sexo, la raza o la etnia (caucásica, asiática, negra u otras).

Insuficiencia hepática

Según el análisis farmacocinético de la población, hubo un aumento del 37% en el AUC_{0-28d} de la exposición a la MMAE no conjugada observada en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total de 1 a 1.5 × ULN y cualquier AST, o bilirrubina total ≤ULN y AST >ULN, n=65) en comparación con la función hepática normal. Enfortumab vedotina solo se ha estudiado en una cantidad limitada de pacientes con deterioro hepático moderado y no se ha evaluado en pacientes con deterioro hepático grave. Se desconoce el efecto del deterioro hepático moderado o grave (bilirrubina

total >1.5 x ULN y cualquier AST) o el trasplante de hígado sobre la farmacocinética del ADC o la MMAE no conjugada.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de enfortumab vedotina y la MMAE no conjugada se evaluó después de la administración de 1.25 mg/kg de enfortumab vedotina a pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina (CrCL) >60–90 mL/min; n=272), moderado (CrCL 30–60 mL/min; n=315) y grave (CrCL <30 mL/min; n=25). No se observaron diferencias significativas en la exposición (AUC) de ADC y MMAE en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave en comparación con los pacientes con una función renal normal. Se desconoce el efecto de la enfermedad renal en fase terminal, con o sin diálisis, en la farmacocinética del ADC o la MMAE no conjugada.

Estudios de interacción medicamentosa

No se han realizado estudios clínicos que evalúen el potencial de interacción medicamentosa de enfortumab vedotina.

Predicciones de modelado farmacocinético basado en principios fisiológicos (PBPK):

Inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4: se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina con ketoconazol (un inhibidor dual de la P-gp y potente del CYP3A4) aumente la $C_{\text{máx}}$ de la MMAE no conjugada en 15% y el AUC en 38%.

Inductor dual de la P-gp y potente del CYP3A4: se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina con rifampina (un inductor dual de P-gp y potente de CYP3A4) disminuya la $C_{\text{máx}}$ de la MMAE no conjugada en 28% y el AUC en 53%.

Sustratos sensibles del CYP3A: no se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina afecte la exposición a midazolam (un sustrato sensible del CYP3A).

Estudios in vitro

Sistemas de transporte: MMAE es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es un inhibidor de la P-gp.

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con enfortumab vedotina o el agente citotóxico de molécula pequeña (MMAE).

La MMAE fue genotóxica en el estudio de micronúcleos en la médula ósea de ratas a través de un mecanismo aneugénico. Este efecto coincide con el efecto farmacológico de la MMAE como agente disruptor de microtúbulos. La MMAE no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) ni en el ensayo de mutación directa del linfoma de ratón L5178Y.

No se han realizado estudios de fertilidad con enfortumab vedotina o la MMAE. Sin embargo, los resultados de los estudios de toxicidad con dosis repetidas indican la posibilidad de que enfortumab vedotina perjudique la función reproductiva y la fertilidad en la mujer y en el hombre.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en ratas durante un máximo de 13 semanas, las dosis de ≥ 2 mg/kg de enfortumab vedotina (en exposiciones similares a las exposiciones recomendadas en humanos) causaron disminuciones en el peso de los testículos y el epidídimo, degeneración de los túbulos seminíferos, reducción de espermátides/espermatocitos en los testículos y fragmentos de células, granuloma espermático e hipospermia/espermátides anormales en el epidídimo. Los hallazgos en los testículos y el epidídimo no se habían revertido para el final del período de recuperación.

Los ADCs que contienen MMAE han sido asociados con efectos adversos ováricos cuando se administraron a animales sexualmente inmaduros. Los efectos adversos incluyeron disminución en, o ausencia de, folículos ováricos secundarios y terciarios luego de la administración semanal a monos cynomolgus, en estudios de 4 semanas de duración. Estos efectos mostraron una tendencia hacia la recuperación, 6 semanas después del final de la dosificación; no se observaron cambios en los folículos primordiales.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer urotelial metastásico

Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con tratamiento previo

Estudio EV-301

La eficacia de PADCEV se evaluó en el estudio EV-301, un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico en el que se inscribieron 608 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria en una relación de 1:1 para recibir PADCEV 1.25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de

28 días o una quimioterapia a elección del investigador. La aleatorización se estratificó por ECOG PS (0 vs. 1), región del mundo (Europa occidental vs. EE. UU. vs. resto del mundo) y presencia de metástasis hepática.

Se excluyó a los pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), neuropatía sensorial o motora activa de grado ≥ 2 , o diabetes no controlada (definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$) con síntomas de diabetes asociados.

La mediana de edad fue de 68 años (intervalo: 30 a 88 años) y 77% de los participantes eran hombres. Los datos demográficos de raza se informaron como blancos (52%), asiáticos (33%), negros (0.7%), nativos de Hawái u otras islas del Pacífico (0.2%) o no informado (15%). Nueve por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. Todos los pacientes tenían una escala de valoración inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (40%) o 1 (60%). El 34% de los pacientes tenían tumores ubicados en el tracto superior, lo que incluyó la zona pélvica renal y la uretra. El 80% de los pacientes tenían metástasis viscerales, entre ellos 31% tenían metástasis hepáticas. El 76% de los pacientes tenían una histología pura de carcinoma de células transicionales (TCC); 14% tenía TCC con otras variantes histológicas; y el 10% tenía otras histologías tumorales, incluidos adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. La mediana de terapias anteriores fue de 2 (intervalo 1 a ≥ 3). El 63% de los pacientes había recibido regímenes basados en cisplatino, el 26% basados en carboplatino y un 11% había recibido ambos. Los pacientes en el grupo de control recibieron docetaxel (38%), paclitaxel (36%) o vinflunina (25%).

Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la sobrevida general (OS), la sobrevida sin progresión (PFS) y la tasa de respuesta general (ORR) evaluadas por el investigador con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos [RECIST v1.1]. Los resultados de eficacia coincidieron en todos los subgrupos de pacientes estratificados.

La Tabla 10 y las Figuras 2-3 resumen los resultados de eficacia para el estudio EV-301.

Tabla 10 - Resultados de eficacia del estudio EV-301

Criterio de valoración	PADCEV N=301	Quimioterapia N=307
Sobrevida general¹		

Cantidad (%) de pacientes con eventos	134 (44.5)	167 (54.4)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.9 (10.6, 15.2)	9.0 (8.1, 10.7)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.70 (0.56, 0.89)	
Valor p	0.0014	
Sobrevida sin progresión¹		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	201 (66.8)	231 (75.2)
Mediana en meses (IC del 95%)	5.6 (5.3, 5.8)	3.7 (3.5, 3.9)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.62 (0.51, 0.75)	
Valor p	<0.0001	
Tasa de respuesta general (CR + PR)²		
ORR (%) (IC del 95%)	40.6 (34.9, 46.5)	17.9 (13.7, 22.8)
Valor p	<0.0001	
Tasa de respuesta completa (CR) (%)	4.9	2.7
Tasa de respuesta parcial (PR) (%)	35.8	15.2

1. Según la prueba del orden logarítmico. Los factores de estratificación fueron el puntaje de ECOG, la región y la metástasis hepática.
2. Según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Los factores de estratificación fueron el puntaje de ECOG, la región y la metástasis hepática.

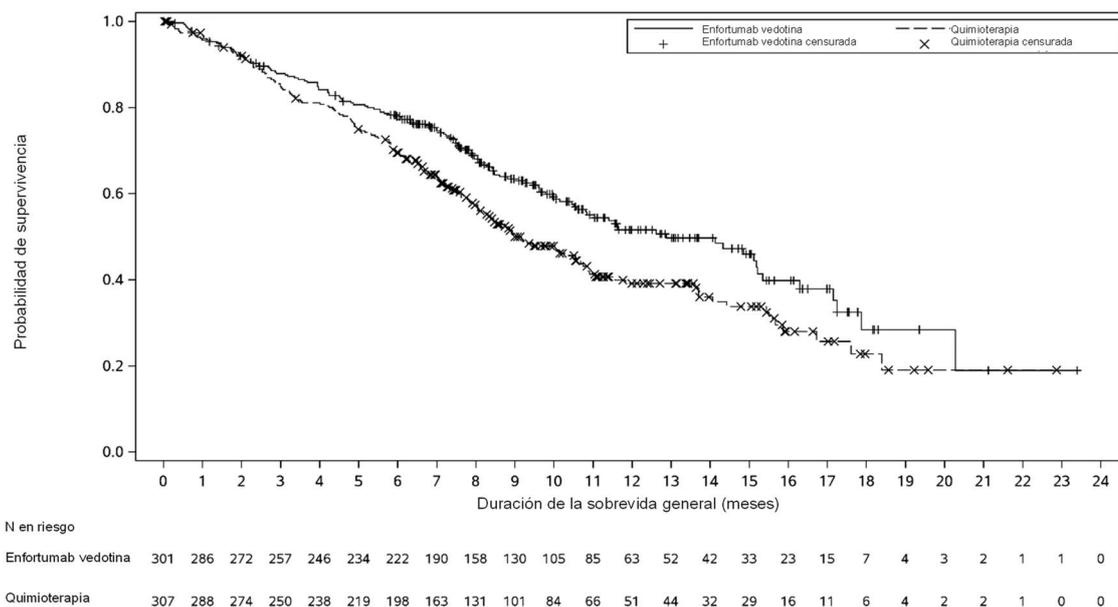


Figura 2 - Gráfico de Kaplan Meier para la sobrevida general

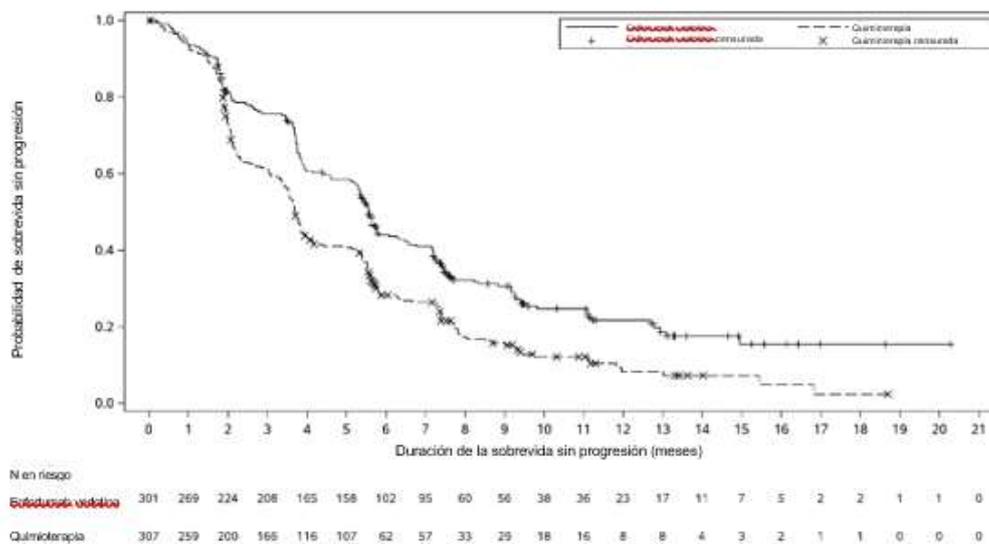


Figura 3 - Gráfico de Kaplan Meier de sobrevida sin progresión

Cohorte 1 del estudio EV-201

La eficacia de PADCEV también se investigó en la cohorte 1 del estudio EV-201, un estudio de grupo único, de cohortes múltiples y multicéntrico que incluyó a 125 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Se excluyó a los pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), neuropatía sensorial o motora activa de grado ≥ 2 , insuficiencia cardíaca o diabetes no controlada, definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados.

PADCEV se administró en una dosis de 1.25 mg/kg, como una perfusión endovenosa (IV) los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mediana de edad fue de 69 años (intervalo: 40 a 84 años) y el 70% eran hombres. Los datos demográficos de raza se informaron como blancos (85%), asiáticos (9%), negros (2%), otras (0.8%) o no informado (4%). El cuatro por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. Todos los pacientes tenían una escala de valoración inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (32%) o 1 (68%). El noventa por ciento de los pacientes tenía metástasis viscerales, entre ellos 40% con metástasis hepática. Aproximadamente dos tercios (67%) de los pacientes tenían una histología pura de carcinoma de células transicionales (TCC); 33% tenía TCC con otras variantes histológicas. La mediana de terapias sistémicas anteriores fue de 3 (intervalo: 1 a 6). El 66% de los pacientes había recibido regímenes basados en cisplatino, el 26% basados en carboplatino y un 8%

adicional había recibido ambos, regímenes basados en cisplatino y carboplatino.

Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetivo (ORR) y la duración de la respuesta (DOR) confirmadas, evaluadas mediante una revisión central independiente cegada (BICR) con los RECIST v1.1.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11 - Resultados de eficacia en la cohorte 1 del estudio EV-201 (evaluación mediante BICR)

Criterio de valoración	PADCEV n=125
ORR confirmada (IC del 95%)	44% (35.1, 53.2)
Tasa de respuesta completa (CR)	12%
Tasa de respuesta parcial (PR)	32%
Mediana ¹ de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	7.6 (6.3, NE)

NE = no estimable

1. Basado en los pacientes (N=55) con una respuesta mediante BICR.

Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no pueden recibir cisplatino

La eficacia de PADCEV también se evaluó en la cohorte 2 del estudio EV-201, un estudio de grupo único, de cohortes múltiples y multicéntrico en 89 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y que no podían recibir cisplatino y no habían recibido un tratamiento con platino para la enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se excluyó a los pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), neuropatía sensorial o motora activa de grado ≥ 2 , insuficiencia cardíaca o diabetes no controlada (definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$) con síntomas de diabetes asociados.

PADCEV se administró en una dosis de 1.25 mg/kg, como una perfusión endovenosa (IV) los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mediana de edad fue de 75 años (intervalo: 49 a 90 años), 74% de los pacientes eran hombres. Los datos demográficos de raza se informaron como blancos (70%), asiáticos (22%) o no informado (8%). Uno por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. Los pacientes tenían una escala de valoración inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (42%), 1 (46%) y 2 (12%). El 43% de los pacientes tenían tumores en el

tracto superior, que incluye el área pélvica renal y la uretra. El 79% de los pacientes tenían metástasis viscerales, y el 24% tenía metástasis hepáticas. Los motivos por los que los pacientes no podían recibir cisplatino incluyeron: 66% con una depuración de creatinina al inicio de 30-59 mL/min, 7% con un puntaje de ECOG de 2, 15% con pérdida de audición de grado 2 o más y 12% con más de un criterio de exclusión para el tratamiento con cisplatino. El 70% de los pacientes tenían una histología de TCC; el 13% tenía TCC con diferenciación escamosa y el 17% tenía TCC con otras variantes histológicas.

La mediana de la cantidad de terapias sistémicas previas fue 1 (intervalo: 1 a 4).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12. Resultados de eficacia en la cohorte 2 del estudio EV-201 (evaluación mediante BICR)

Criterio de valoración	PADCEV N=89
ORR confirmada (IC del 95%)	51% (39.8, 61.3)
Tasa de respuesta completa (CR)	22%
Tasa de respuesta parcial (PR)	28%
Mediana ¹ de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	13.8 (6.4, NE)

NE = no estimable

1. Basado en los pacientes (N=45) con una respuesta mediante BICR.

14 CONSERVACIÓN Y MANEJO

Conservar los viales de PADCEV refrigerados de 2 °C a 8 °C en la caja original. No congelar. No agitar.

Manipulación Especial

PADCEV es un fármaco peligroso. Seguir los procedimientos especiales correspondientes de manipulación y eliminación.

Vida Útil

No se debe administrar PADCEV después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes indicado.

Naturaleza y Contenido del Envase

Caja que contiene vial de vidrio tipo I incoloro

Para mayor información científica sobre el producto, comunicarse con TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o vía e-mail: info@tecnofarma.com.pe.

Fecha de última revisión de la referencia: Abr23

Fecha de última revisión local: Abr23

PADCEV es una marca registrada de propiedad conjunta de Agensys, Inc. y Seagen Inc.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Se debe recomendar a los pacientes que lean la Información para Pacientes aprobada.

Reacciones cutáneas

Informar a los pacientes que han ocurrido reacciones cutáneas graves, entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, tras la administración de PADCEV, principalmente durante el primer ciclo, pero también pueden ocurrir más adelante.

Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si desarrollan nuevas lesiones en diana, si sufren reacciones cutáneas que empeoran progresivamente, o si experimentan ampollas o descamación de la piel graves [*consultar recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones*].

Hiperglucemia

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hiperglucemia y cómo reconocer los síntomas asociados [*consultar Advertencias y precauciones*].

Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial

Indicar a los pacientes que informen de inmediato síntomas respiratorios nuevos o que empeoran [*consultar Advertencias y precauciones*].

Neuropatía periférica

Indicar a los pacientes que informen a su médico sobre cualquier entumecimiento y sensación de hormigueo en las manos o pies, o debilidad muscular [*consultar Advertencias y precauciones*].

Trastornos oculares

Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico si experimentan cambios en la visión [*consultar Advertencias y precauciones*]. Para prevenir

o tratar los ojos secos, recomendar a los pacientes que usen sustitutos de lágrimas artificiales.

Extravasación en el lugar de la perfusión

Informar a los pacientes que se han producido reacciones en el lugar de la perfusión después de la administración de PADCEV. En general, estas reacciones ocurrieron inmediatamente después de la administración, pero en algunos casos aparecieron más tarde (por ej., a las 24 horas). Se debe indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si experimentan una reacción en el lugar de la perfusión [*consultar Advertencias y Precauciones*].

Toxicidad embriofetal

Informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe indicar a las mujeres que informen a su médico si descubren o sospechan un embarazo [*consultar Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

Mujeres y hombres en edad fértil

Recomendar a las mujeres en edad fértil que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y por 2 meses después de la última dosis. Recomendar a los hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis [*consultar Uso en poblaciones específicas*].

Lactancia

Recomendar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con PADCEV y durante 3 semanas después de la última dosis [*consultar Uso en poblaciones específicas*].

Infertilidad

Informar a las mujeres y a los hombres con potencial reproductivo que PADCEV podría perjudicar la fertilidad [*consultar Uso en poblaciones específicas*].

