

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Padcev 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Padcev 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Padcev 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de enfortumab vedotina.

Padcev 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 30 mg de enfortumab vedotina.

Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 10 mg de enfortumab vedotina.

Enfortumab vedotina está compuesto de un anticuerpo IgG1 kappa totalmente humano, conjugado con el agente disruptor de microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) mediante un conector de maleimidocaproil-valina-citrulina escindible por proteasa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI)

Padcev, en combinación con pembrolizumab, como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como tratamiento adyuvante tras cistectomía radical, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) resecable que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino.

Carcinoma urotelial irresecable o metastásico

Padcev, en combinación con pembrolizumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico que son candidatos a quimioterapia basada en platino.

Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico

Padcev en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia basada en platino y un inhibidor del receptor de muerte celular programada 1 o del ligando de muerte celular programada 1 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Padcev debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer. Se debe asegurar que el acceso venoso es bueno antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Posología

Tabla 1. Dosis recomendada para enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab*

Indicación	Dosis recomendada de enfortumab vedotina	Duración de la terapia
Cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) neoadyuvante y adyuvante	Enfortumab vedotina 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para pacientes de ≥ 100 kg) los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.	<u>Pacientes que no son candidatos a cisplatino</u> Neoadyuvante: 3 ciclos o hasta progresión de la enfermedad que contraindique la cistectomía radical con intención curativa o toxicidad inaceptable. Adyuvante: 6 ciclos o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Carcinoma urotelial irresecable o metastásico	Enfortumab vedotina 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para pacientes de ≥ 100 kg) los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

*Los pacientes deben recibir pembrolizumab después de enfortumab vedotina cuando se administren el mismo día. Consulte la ficha técnica de pembrolizumab para información adicional sobre su posología.

Tabla 2. Dosis recomendada para enfortumab vedotina en monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de enfortumab vedotina	Duración de la terapia
Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico	Enfortumab vedotina 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para pacientes de ≥ 100 kg) los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días.	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 3. Reducciones de dosis recomendadas de enfortumab vedotina por reacciones adversas

Esquema de reducción de dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	1,25 mg/kg hasta 125 mg
Primera reducción de dosis	1,0 mg/kg hasta 100 mg
Segunda reducción de dosis	0,75 mg/kg hasta 75 mg
Tercera reducción de dosis	0,5 mg/kg hasta 50 mg

Tabla 4. Interrupción, reducción y suspensión de la dosis de enfortumab vedotina

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis*
Reacciones cutáneas	Sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) o lesiones ampollosas	Interrumpir inmediatamente y derivar a cuidados especializados.
	SSJ o NET confirmados; Grado 4 o Grado 3 recurrente	Suspender permanentemente.
	Grado 2 con empeoramiento Grado 2 con fiebre Grado 3	• Interrumpir hasta Grado ≤ 1. • Considerar la derivación a cuidados especializados. • Reanudar con el mismo nivel de dosis o considerar reducir la dosis en un nivel de dosis (ver Tabla 3).
Hiper glucemia	Glucosa en sangre $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl)	• Interrumpir hasta que el nivel elevado de glucosa en sangre haya mejorado hasta $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl). • Reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.
Neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	Grado 2	• Interrumpir hasta Grado ≤ 1, después reanudar con la misma dosis o considerar reducir la dosis en un nivel de dosis (ver Tabla 3).
	Grado ≥ 3	Suspender permanentemente.
Neuropatía periférica	Grado 2	• Interrumpir hasta Grado ≤ 1. • Tras la primera interrupción, reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis. • Si hay recurrencia, interrumpir hasta Grado ≤ 1 y, a continuación, reanudar el tratamiento reducido en un nivel de dosis (ver Tabla 3).
	Grado ≥ 3	Suspender permanentemente.

*La toxicidad se clasificó atendiendo a los Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 5.0 (Criterios terminológicos comunes para la clasificación de acontecimientos adversos, versión 5.0) del National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos) (NCI-CTCAE v5.0), donde Grado 1 es leve, Grado 2 es moderado, Grado 3 es grave y Grado 4 es potencialmente mortal.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario realizar ningún ajuste en pacientes de ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve [aclaramiento de creatinina (CrCL, por sus siglas en inglés) > 60 -90 ml/min], moderado (CrCL 30-60 ml/min) o grave (CrCL 15- < 30 ml/min). Enfortumab vedotina no se ha evaluado en pacientes con enfermedad renal terminal (CrCL < 15 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a $1,5 \times$ límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier AST [aspartato aminotransferasa] o bilirrubina total $\leq$ LSN y AST $>$ LSN). Enfortumab vedotina solo se ha evaluado en un número limitado de pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica a MMAE (el fármaco citotóxico), por ello, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar potenciales acontecimientos adversos. Debido a la escasez de datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, no se puede dar una recomendación de dosis específica (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de enfortumab vedotina en la población pediátrica para la indicación de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico y CVMI no es apropiado.

Forma de administración

Padcev se administra por vía intravenosa. La dosis recomendada debe administrarse por perfusión intravenosa durante 30 minutos. Enfortumab vedotina no debe administrarse en forma de perfusión intravenosa rápida o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas se asocian a enfortumab vedotina como resultado de la unión de enfortumab vedotina a la nectina-4 expresada en la piel. La fiebre o los síntomas de tipo gripal pueden ser el primer signo de una reacción cutánea grave y se debe monitorizar a los pacientes si esto ocurre.

Se han notificado reacciones cutáneas de leves a moderadas, predominantemente erupción maculopapular con enfortumab vedotina. La incidencia de reacciones cutáneas se produjo con mayor frecuencia al administrar enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab en comparación con enfortumab vedotina en monoterapia (ver sección 4.8). También se han producido reacciones adversas cutáneas graves, que incluyen SSJ y NET, con resultado de muerte en pacientes tratados con enfortumab vedotina, sobre todo durante el primer ciclo de tratamiento.

Se debe monitorizar a los pacientes desde el primer ciclo y durante el tratamiento para detectar las reacciones cutáneas. En el caso de reacciones cutáneas de leves a moderadas, se puede considerar un tratamiento adecuado como corticoesteroides tópicos y antihistamínicos. Ante la sospecha de SSJ o NET, o en caso de aparición de lesiones ampollas interrumpa el tratamiento inmediatamente y derive a cuidados especializados; la confirmación histológica, incluyendo múltiples biopsias, es crítica para una identificación temprana, ya que el diagnóstico y la intervención pueden mejorar el pronóstico. En caso de SSJ o NET confirmados, reacciones cutáneas de Grado 4 o Grado 3 recurrentes, suspenda permanentemente Padcev. Ante reacciones cutáneas de Grado 2 con empeoramiento, Grado 2 con fiebre o Grado 3, se debe interrumpir el tratamiento hasta el Grado ≤ 1 y se debe considerar la derivación a cuidados especializados. El tratamiento se debe reanudar con el mismo nivel de dosis o considerar reducir la dosis en un nivel de dosis (ver sección 4.2).

Neumonitis/EPI

Se ha producido neumonitis/EPI grave, potencialmente mortal o mortal en pacientes tratados con enfortumab vedotina. La incidencia de neumonitis/EPI, incluidos acontecimientos graves, se produjo con mayor frecuencia al administrar enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab en comparación con enfortumab vedotina en monoterapia (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas que indiquen neumonitis/EPI como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en exámenes radiológicos. Se deben administrar corticoesteroides para acontecimientos de Grado ≥ 2 (p. ej., una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual).

En caso de neumonitis/EPI de Grado 2 interrumpa Padcev y considere reducir la dosis. En caso de neumonitis/EPI de Grado ≥ 3 suspenda permanentemente Padcev (ver sección 4.2).

Hiperglucemia

Se ha producido hiperglucemia y cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes con y sin diabetes mellitus preexistente tratados con enfortumab vedotina, incluidos casos mortales (ver sección 4.8). La hiperglucemia se produjo con más frecuencia en pacientes con hiperglucemia preexistente o un índice de masa corporal alto (≥ 30 kg/m²). Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con una HbA1c basal ≥ 8 %. Los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar antes de la dosis y periódicamente a lo largo del tratamiento según esté clínicamente indicado en pacientes con diabetes mellitus, hiperglucemia o con riesgo de padecerlas. Si la glucosa en sangre es elevada $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl), se debe interrumpir Padcev hasta que la glucosa en sangre sea $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) y tratar de la manera adecuada (ver sección 4.2).

Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones graves, como sepsis o neumonía (incluyendo desenlaces mortales), e infecciones oportunistas, como infecciones fúngicas, en pacientes tratados con Padcev. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento para detectar la posible aparición de infecciones graves e infecciones oportunistas.

Neuropatía periférica

Se han dado casos de neuropatía periférica, predominantemente neuropatía sensitiva periférica, con enfortumab vedotina, incluidas reacciones de Grado ≥ 3 (ver sección 4.8). Se excluyó de los estudios

clínicos a los pacientes con neuropatía periférica preexistente de Grado ≥ 2 . Se debe monitorizar a los pacientes para detectar los síntomas de aparición o empeoramiento de la neuropatía periférica, dado que estos pacientes pueden requerir un retraso, una reducción de dosis o la suspensión de enfortumab vedotina (ver Tabla 3). Padcev se debe suspender permanentemente en caso de neuropatía periférica de Grado ≥ 3 (ver sección 4.2).

Trastornos oculares

Se han producido trastornos oculares, principalmente ojo seco, en pacientes tratados con enfortumab vedotina (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar trastornos oculares. Considerar el uso de lágrimas artificiales para la profilaxis del ojo seco y remitir a evaluación oftalmológica si los síntomas oculares no se resuelven o empeoran.

Extravasación en el lugar de la perfusión

Se ha observado lesión de los tejidos blandos y de la piel como consecuencia de una extravasación tras la administración de enfortumab vedotina (ver sección 4.8). Asegurar que el acceso venoso sea bueno antes de iniciar Padcev y monitorizar la posible extravasación en el lugar de perfusión durante la administración. Si se produce la extravasación, detener la perfusión y monitorizar al paciente para detectar reacciones adversas.

Toxicidad embrio-fetal y anticoncepción

Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto (ver secciones 4.6 y 5.3). Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se realicen una prueba de embarazo dentro de los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con enfortumab vedotina y que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, durante 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se recomienda a los hombres tratados con enfortumab vedotina que no conciban un hijo durante el tratamiento y, como mínimo, durante 4 meses después de la última dosis de Padcev.

Dossier de información para el paciente

El médico debe informar al paciente sobre los riesgos del tratamiento con Padcev, incluido el tratamiento combinado con pembrolizumab. Se debe entregar al paciente el prospecto y la tarjeta de información para el paciente con cada prescripción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con enfortumab vedotina. La administración concomitante de enfortumab vedotina y medicamentos metabolizados por CYP3A4 (sustratos) no tiene un riesgo clínicamente relevante de provocar interacciones farmacocinéticas (ver sección 5.2).

Efectos de otros medicamentos sobre enfortumab vedotina

Inhibidores, sustratos o inductores de CYP3A4

Según una modelización farmacocinética de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés), se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina con ketoconazol (un inhibidor combinado de gp-P e inhibidor potente de CYP3A) aumente la exposición a la $C_{\max}$ de la MMAE no conjugada y en menor medida del AUC, sin cambios en la exposición de ADC. Se recomienda precaución en caso de tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) por si presentan signos de toxicidades.

No se prevé que la MMAE no conjugada altere el AUC de los medicamentos concomitantes que sean sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam).

Los inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) pueden reducir la exposición de la MMAE no conjugada con efecto moderado (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Se recomienda realizar pruebas de embarazo a las mujeres en edad fértil dentro de los 7 días anteriores al inicio del tratamiento. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, durante 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se recomienda a los hombres tratados con enfortumab vedotina que no conciban un hijo durante el tratamiento y, como mínimo, durante 4 meses después de la última dosis de Padcev.

Embarazo

Según los resultados de estudios realizados en animales, Padcev puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas hembra han demostrado que la administración intravenosa de enfortumab vedotina dio lugar a una reducción del número de fetos viables, del tamaño de las camadas y a un aumento de las reabsorciones tempranas (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Padcev durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces.

Lactancia

Se desconoce si enfortumab vedotina se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Padcev y, como mínimo, durante 6 meses después de la última dosis.

Fertilidad

En ratas, la administración de dosis repetidas de enfortumab vedotina provocó toxicidad testicular y puede alterar la fertilidad masculina. Se ha demostrado que la MMAE posee propiedades aneugénicas (ver sección 5.3). Por tanto, en los hombres que están siendo tratados con este medicamento se aconseja la congelación y conservación de muestras de semen antes del tratamiento. No hay datos sobre el efecto de Padcev sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Padcev sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab

Cuando se administre enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab, consulte la ficha técnica de pembrolizumab antes de iniciar el tratamiento.

Cáncer de vejiga músculo invasivo

La seguridad de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab se evaluó en 167 pacientes que recibieron al menos una dosis de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina en combinación con

pembrolizumab en un estudio de fase III (EV-303) (ver Tabla 5). Los pacientes estuvieron expuestos a enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab durante una mediana de duración de tratamiento de 6,3 meses (intervalo: 0,03 a 19,7 meses). La mediana de duración de la exposición a enfortumab vedotina solo fue de 5,5 meses (intervalo: 0,03 a 14,1 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes con enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab fueron prurito (47,3 %), alopecia (34,7 %), diarrea (34,1 %), fatiga (32,3 %), anemia (30,5 %), apetito disminuido (28,1 %), disgeusia (28,1 %), náuseas (25,7 %), erupción (25,1 %), aspartato aminotransferasa elevada (24 %), peso disminuido (19,8 %), alanina aminotransferasa elevada (19,2 %), erupción maculopapular (16,2 %), piel seca (15 %), hipotiroidismo (14,4 %), neuropatía sensitiva periférica (13,8 %), hiperglucemia (12,6 %) y neuropatía periférica (10,2 %).

La reacción adversa grave más frecuente (≥ 2 %) fue la diarrea (2,4 %). El cuarenta y uno por ciento de los pacientes suspendió enfortumab vedotina permanentemente a causa de las reacciones adversas; la reacción adversa más frecuente (≥ 2 %) que condujo a la suspensión fue neuropatía sensitiva periférica (2,4 %).

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de enfortumab vedotina en el 44 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción de la dosis fueron diarrea (4,2 %), erupción (4,2 %), neutropenia (3,6 %), fatiga (3 %), hiperglucemia (3 %) y prurito (2,4 %).

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis de enfortumab vedotina en el 17 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que condujeron a una reducción de la dosis fueron erupción (2,4 %) y peso disminuido (2,4 %).

Carcinoma urotelial irresecable o metastásico

La seguridad de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab se evaluó en 564 pacientes que recibieron al menos una dosis de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab en un estudio de fase II (EV-103) y un estudio de fase III (EV-302) (ver Tabla 5). Los pacientes estuvieron expuestos a enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab durante una mediana de duración de tratamiento de 9,4 meses (intervalo: 0,3 a 34,4 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes con enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab fueron neuropatía sensitiva periférica (53,4 %), prurito (41,1 %), fatiga (40,4 %), diarrea (39,2 %), alopecia (38,5 %), erupción maculopapular (36 %), peso disminuido (36 %), apetito disminuido (33,9 %), náuseas (28,4 %), anemia (25,7 %), disgeusia (24,3 %), piel seca (18,1 %), alanina aminotransferasa elevada (16,8 %), hiperglucemia (16,7 %), aspartato aminotransferasa elevada (15,4 %), ojo seco (14,4 %), vómitos (13,3 %), erupción macular (11,3 %), hipotiroidismo (10,5 %) y neutropenia (10,1 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron diarrea (3 %) y neumonitis (2,3 %). El treinta y seis por ciento de los pacientes suspendió enfortumab vedotina permanentemente a causa de las reacciones adversas; las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que condujeron a la suspensión fueron neuropatía sensitiva periférica (12,2 %) y erupción maculopapular (2 %).

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de enfortumab vedotina en el 72 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción de la dosis fueron neuropatía sensitiva periférica (17 %), erupción maculopapular (6,9 %), diarrea (4,8 %), fatiga (3,7 %), neumonitis (3,7 %), hiperglucemia (3,4 %), neutropenia (3,2 %), alanina aminotransferasa elevada (3 %), prurito (2,3 %) y anemia (2 %).

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis de enfortumab vedotina en el 42,4 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que condujeron a una reducción de la dosis fueron neuropatía sensitiva periférica (9,9 %), erupción maculopapular (6,4 %), fatiga (3,2 %), diarrea (2,3 %) y neutropenia (2,1 %).

Enfortumab vedotina en monoterapia

La seguridad de enfortumab vedotina en monoterapia se evaluó en 793 pacientes que recibieron al menos una dosis de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina en dos estudios de fase I (EV-101 y EV-102), tres estudios de fase II (EV-103, EV-201 y EV-203) y un estudio de fase III (EV-301) (ver Tabla 5). Los pacientes estuvieron expuestos a enfortumab vedotina durante una mediana de duración de tratamiento de 4,7 meses (intervalo: 0,3 a 55,7 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes con enfortumab vedotina fueron alopecia (47,7 %), apetito disminuido (47,2 %), fatiga (46,8 %), diarrea (39,1 %), neuropatía sensitiva periférica (38,5 %), náuseas (37,8 %), prurito (33,4 %), disgeusia (30,4 %), anemia (29,1 %), peso disminuido (25,2 %), erupción maculopapular (23,6 %), piel seca (21,8 %), vómitos (18,7 %), aspartato aminotransferasa elevada (17 %), hiperglucemia (14,9 %), ojo seco (12,7 %), alanina aminotransferasa elevada (12,7 %) y erupción (11,6 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron diarrea (2,1 %) e hiperglucemia (2,1 %). El veintiuno por ciento de los pacientes suspendió enfortumab vedotina permanentemente a causa de las reacciones adversas; la reacción adversa más frecuente (≥ 2 %) que condujo a la suspensión de la dosis fue la neuropatía sensitiva periférica (4,8 %). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis en el 62% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción de la dosis fueron neuropatía sensitiva periférica (14,8 %), fatiga (7,4 %), erupción maculopapular (4 %), aspartato aminotransferasa elevada (3,4 %), alanina aminotransferasa elevada (3,2 %), anemia (3,2 %), hiperglucemia (3,2 %), recuento de neutrófilos disminuido (3 %), diarrea (2,8 %), erupción (2,4 %) y neuropatía periférica motora (2,1 %). El treinta y ocho por ciento de los pacientes necesitó una reducción de la dosis debido a una reacción adversa; las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que condujeron a una reducción de la dosis fueron neuropatía sensitiva periférica (10,3 %), fatiga (5,3 %), erupción maculopapular (4,2 %) y apetito disminuido (2,1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos de enfortumab vedotina en monoterapia o en combinación con pembrolizumab, o notificadas a partir del uso de enfortumab vedotina posterior a la comercialización se enumeran en esta sección por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes tratados con enfortumab vedotina

Frecuencia	Monoterapia	En combinación con pembrolizumab
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección del tracto urinario	Infección del tracto urinario
Frecuentes	Sepsis, neumonía	Sepsis, neumonía
Frecuencia no conocida	Infección fúngica	Infección fúngica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Anemia	Anemia
Frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia	Trombocitopenia, leucopenia
Frecuencia no conocida ¹	Neutropenia, neutropenia febril, recuento de neutrófilos disminuido	Neutropenia, neutropenia febril, recuento de neutrófilos disminuido
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes		Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Hiperglucemia, apetito disminuido	Hiperglucemia, apetito disminuido
Frecuencia no conocida ¹	Cetoacidosis diabética	Cetoacidosis diabética
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía sensitiva periférica, disgeusia	Neuropatía sensitiva periférica, disgeusia
Frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivo-motora periférica, parestesia, hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular	Neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivo-motora periférica, parestesia, hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, neurotoxicidad.
Poco frecuentes	Polineuropatía desmielinizante, polineuropatía, neurotoxicidad, disfunción motora, disestesia, atrofia muscular, neuralgia, parálisis del nervio peroneo, pérdida de sensibilidad, sensación de ardor en piel, sensación de ardor	Disestesia, polineuropatía, miastenia grave, neuralgia, parálisis del nervio peroneo, sensación de ardor en piel
Trastornos oculares		
Muy frecuentes	Ojo seco	Ojo seco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	Neumonitis/EPI ²	Neumonitis/EPI ²
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas	Diarrea, vómitos, náuseas

Frecuencia	Monoterapia	En combinación con pembrolizumab
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Alopecia, prurito, erupción, erupción maculopapular, piel seca	Alopecia, prurito, erupción maculopapular, piel seca
Frecuentes	Erupción medicamentosa, exfoliación de la piel, conjuntivitis, dermatitis ampollar, ampolla, estomatitis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular	Erupción, exfoliación de la piel, conjuntivitis, dermatitis ampollar, ampolla, estomatitis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, dermatitis
Poco frecuentes	Dermatitis exfoliativa generalizada, eritema multiforme, erupción exfoliativa, penfigoide, reacción cutánea maculovesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, intertrigo, irritación de la piel, dermatitis por estasis, ampolla con sangre	Erupción medicamentosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema multiforme, erupción exfoliativa, penfigoide, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, intertrigo, irritación de la piel, dermatitis por estasis
Frecuencia no conocida ¹	Necrólisis epidérmica tóxica, hiperpigmentación de la piel, cambio de color de la piel, trastorno de pigmentación, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos	Necrólisis epidérmica tóxica, hiperpigmentación de la piel, cambio de color de la piel, trastorno de pigmentación, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Poco frecuentes		Miositis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga
Frecuentes	Extravasación en la localización de la perfusión	Extravasación en la localización de la perfusión
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, peso disminuido	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, peso disminuido
Frecuentes		Lipasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión	Reacción relacionada con la perfusión

¹Basado en la experiencia global tras la comercialización.

²Incluyendo: síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar autoinmune, enfermedad pulmonar inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonía organizativa, neumonitis, fibrosis pulmonar, toxicidad pulmonar, sarcoidosis pulmonar y sarcoidosis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Se evaluó la inmunogenicidad a enfortumab vedotina tras la administración de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab para el tratamiento de CVMI en un total de 159 pacientes; se confirmó que 3 pacientes fueron positivos al inicio para el anticuerpo antifármaco (AAF) y, de los pacientes que eran negativos al inicio (n = 156), un total de 2 (1,3 %) fueron positivos después del inicio.

Se evaluó la inmunogenicidad a enfortumab vedotina tras la administración de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab para el tratamiento de carcinoma urotelial irreseccable o metastásico en un total de 490 pacientes; se confirmó que 24 pacientes fueron positivos al inicio para el AAF y, de los pacientes que eran negativos al inicio (n = 466), un total de 14 (3 %) fueron positivos después del inicio.

Se evaluó la inmunogenicidad a enfortumab vedotina 1,25 mg/kg en monoterapia en un total de 697 pacientes; se confirmó que 16 pacientes fueron positivos al inicio para el anticuerpo antifármaco (AAF) y, de los pacientes que eran negativos al inicio (n = 681), un total de 24 (3,5 %) fueron positivos después del inicio.

La incidencia de la formación de anticuerpos anti-enfortumab vedotina relacionados con el tratamiento fue consistente al evaluarse tras la administración de enfortumab vedotina en monoterapia y en combinación con pembrolizumab.

Debido al limitado número de pacientes con anticuerpos contra Padcev, no es posible extraer conclusiones relativas a un potencial efecto de inmunogenicidad sobre la eficacia, la seguridad o la farmacocinética.

Reacciones cutáneas

En los estudios clínicos de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab, se produjeron reacciones cutáneas en el 89% (648) de los 731 pacientes y la mayoría de estas reacciones cutáneas incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción y erupción papular. Se produjeron reacciones cutáneas graves (Grado 3 o 4) en el 19% (135) de los pacientes (Grado 3: 17%, Grado 4: 2%). Un paciente experimentó un caso mortal de necrólisis epidérmica tóxica. La mediana de tiempo de aparición de reacciones cutáneas graves fue de 1,6 meses (intervalo: 0,1 a 17,2 meses). De los pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y se disponía de datos relacionados con la resolución (n = 496), el 76% alcanzó resolución completa, el 16% alcanzó una mejora parcial y el 8% no alcanzó una mejora en el momento de su última evaluación. Del 24% de los pacientes con reacciones cutáneas residuales en la última evaluación, el 25% experimentó acontecimientos de Grado ≥ 2 .

En los estudios clínicos de enfortumab vedotina en monoterapia, se produjeron reacciones cutáneas en el 57 % (452) de los 793 pacientes tratados con enfortumab vedotina 1,25 mg/kg; reacciones cutáneas graves (Grado 3 o 4) en el 14 % (108) de los pacientes y la mayoría de estas reacciones incluyeron erupción maculopapular, estomatitis, erupción eritematosa, erupción o erupción medicamentosa. La mediana de tiempo de aparición de reacciones cutáneas graves fue de 0,7 meses (intervalo: 0,1 a 8,2 meses). Se produjeron reacciones cutáneas graves en el 4,3 % (34) de los pacientes. De los pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y se disponía de datos relacionados con la resolución (n = 366), el 61 % alcanzó resolución completa, el 24 % alcanzó una mejora parcial y el 15 % no alcanzó una mejora en el momento de su última evaluación. Del 39 % de los pacientes con reacciones cutáneas residuales en la última evaluación, el 38 % experimentó acontecimientos de Grado ≥ 2 .

Neumonitis/EPI

En los estudios clínicos de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab, se produjo neumonitis/EPI en 9,4% (69) de los 731 pacientes. Se produjo neumonitis/EPI grave (Grado 3 o 4) en 20 pacientes (Grado 3: 2,3%, Grado 4: 0,4%). La neumonitis/EPI supuso la interrupción del tratamiento con enfortumab vedotina en el 2,1% de los pacientes. Tres pacientes experimentaron un caso mortal de neumonitis/EPI. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis/EPI de cualquier grado fue de 4,1 meses (intervalo: 0,3 a 26,2 meses).

En los estudios clínicos de enfortumab vedotina en monoterapia, se produjo neumonitis/EPI en el 3,3% (26) de los 793 pacientes tratados con enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Menos del 1 % de los pacientes experimentó neumonitis/EPI grave (Grado 3 o 4) (Grado 3: 0,5 %, Grado 4: 0,3 %). La neumonitis/EPI supuso la interrupción del tratamiento con enfortumab vedotina en el 0,5 % de los pacientes. No hubo muertes por neumonitis/EPI. La mediana de tiempo de aparición de neumonitis/EPI de cualquier grado fue de 2,7 meses (intervalo: 0,6 a 6,0 meses) y la mediana de duración para neumonitis/EPI fue de 1,6 meses (intervalo: 0,1 a 43,0 meses). De los 26 pacientes que experimentaron neumonitis/EPI, 8 (30,8 %) tuvieron una resolución de los síntomas.

Hiperglucemia

En los estudios clínicos de enfortumab vedotina en monoterapia, se produjo hiperglucemia (glucosa en sangre >13,9 mmol/l) en el 17 % (133) de los 793 pacientes tratados con enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. Se produjeron acontecimientos graves de hiperglucemia en el 2,5 % de los pacientes, el 7 % de los pacientes desarrolló hiperglucemia grave (Grado 3 o 4) y el 0,3 % de los pacientes experimentó acontecimientos con desenlace fatal, uno por hiperglucemia y uno por cetoacidosis diabética. La incidencia de hiperglucemia de Grado 3-4 aumentó sistemáticamente en los pacientes con mayor índice de masa corporal y en los pacientes con mayor nivel basal de hemoglobina A1C (HbA1c). La mediana de tiempo de aparición de hiperglucemia fue de 0,5 meses (intervalo: 0 a 20,3 meses). De los pacientes que experimentaron hiperglucemia y se disponía de datos relacionados con la resolución (n = 106), el 66 % alcanzó resolución completa, el 19 % alcanzó una mejora parcial y el 15 % no alcanzó una mejora en el momento de su última evaluación. Del 34 % de los pacientes con hiperglucemia residual en la última evaluación, el 64 % experimentó acontecimientos de Grado ≥ 2 .

Neuropatía periférica

En los estudios clínicos de enfortumab vedotina en monoterapia, se notificó neuropatía periférica en el 53 % (422) de los 793 pacientes tratados con enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. El cinco por ciento de los pacientes experimentó neuropatía periférica grave (Grado 3 o 4), incluidos acontecimientos sensoriales y motores. La mediana de tiempo de aparición de la neuropatía periférica de Grado ≥ 2 fue de 5 meses (intervalo: 0,1 a 20,2 meses). De los pacientes que experimentaron neuropatía y se disponía de datos relacionados con la resolución (n = 340), el 14 % alcanzó resolución completa, el 46 % alcanzó una mejora parcial y el 41 % no alcanzó una mejora en el momento de su última evaluación. Del 86 % de los pacientes con neuropatía residual en la última evaluación, el 51 % experimentó acontecimientos de Grado ≥ 2 .

Trastornos oculares

En los estudios clínicos de enfortumab vedotina en monoterapia, el 30 % de los pacientes experimentó ojo seco durante el tratamiento con enfortumab vedotina 1,25 mg/kg. El tratamiento se interrumpió en el 1,5 % de los pacientes y el 0,1 % de los pacientes suspendió permanentemente el tratamiento debido al ojo seco. El ojo seco grave (Grado 3) solo se produjo en 3 pacientes (0,4 %). La mediana de tiempo de aparición del ojo seco fue de 1,7 meses (intervalo: 0 a 30,6 meses).

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab se ha estudiado en 202 pacientes de < 65 años y en 529 pacientes de ≥ 65 años. En general, las frecuencias de acontecimientos adversos fueron más altas en los pacientes de ≥ 65 años en comparación con los de < 65 años, en particular para los acontecimientos adversos graves (58,8% y 40,1%, respectivamente) y los acontecimientos de Grado ≥ 3 (79,8% y 65,3%, respectivamente).

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto conocido para la sobredosis con enfortumab vedotina. En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente al paciente para detectar reacciones adversas y se debe administrar el tratamiento de soporte adecuado teniendo en cuenta la semivida de 3,6 días (ADC) y de 2,6 días (MMAE).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FX13

Mecanismo de acción

Enfortumab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) dirigido frente a nectina-4, una proteína de adhesión que se encuentra en la superficie de las células tumorales del carcinoma urotelial. Se compone de un anticuerpo IgG1-kappa totalmente humano conjugado con el agente disruptor de microtúbulos MMAE mediante un conector de maleimidocaproil-valina-citrulina escindible por proteasa. Datos no clínicos sugieren que la actividad anticancerígena de enfortumab vedotina se debe a la unión del ADC a las células que expresan nectina-4, seguida por la internalización del complejo ADC-nectina-4 y la liberación de la MMAE mediante escisión proteolítica. La liberación de la MMAE altera la red de microtúbulos en el interior de la célula, lo que induce la detención del ciclo celular, apoptosis y muerte celular inmunogénica. La MMAE liberada de las células diana de enfortumab vedotina se puede difundir a las células cercanas con baja expresión de nectina-4 lo que provoca una muerte celular citotóxica. La combinación de enfortumab vedotina con inhibidores de PD-1 conduce a una mayor actividad antitumoral, compatible con los mecanismos complementarios de citotoxicidad celular inducida por MMAE y la inducción de muerte celular inmunogénica, además de la sobreexpresión de la función inmunológica mediante la inhibición de PD-1.

Electrofisiología cardíaca

A la dosis recomendada de 1,25 mg/kg, enfortumab vedotina no prolongó el intervalo QTc medio en ninguna medida clínicamente relevante de acuerdo con los datos del ECG de un estudio en pacientes con carcinoma urotelial avanzado.

Eficacia clínica y seguridad

Enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo que no son candidatos a cisplatino.

EV-303 (KEYNOTE-905)

La eficacia de Padcev en combinación con pembrolizumab, como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como tratamiento adyuvante tras cistectomía radical (CR), se evaluó en el estudio EV-303 (KEYNOTE-905), un estudio abierto, aleatorizado, de fase III, multicéntrico en el que se incluyeron a pacientes que recibieron enfortumab vedotina neoadyuvante y adyuvante y pembrolizumab frente a CR y linfadenectomía pélvica (PLND, por sus siglas en inglés). Los criterios principales de elegibilidad fueron CVMI cT2-T4aN0M0 o cT1-T4aN1M0 sin tratamiento previo en pacientes que no eran candidatos a quimioterapia basada en cisplatino o que la rechazaron y eran candidatos a CR y PLND, al margen del estado de PD-L1. No fueron candidatos los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requerían terapia sistémica dentro de los 2 años posteriores al tratamiento o una afección médica que requería inmunosupresión.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 para recibir enfortumab vedotina neoadyuvante y adyuvante en combinación con pembrolizumab, pembrolizumab en monoterapia neoadyuvante y adyuvante o CR y PLND solo. Las pruebas de hipótesis se actualizaron para priorizar la comparación del enfortumab vedotina en combinación con el grupo de pembrolizumab frente al grupo de CR y PLND solo para supervivencia libre de eventos (SLE); por lo tanto, la aleatorización al grupo de pembrolizumab en monoterapia se suspendió antes de lo previsto. La evaluación de la eficacia se basó en la comparación entre los siguientes grupos de tratamiento:

- Enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab (n = 170): 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina neoadyuvante administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 y 200 mg de pembrolizumab neoadyuvante durante 30 minutos los días 1 de cada ciclo de 3 semanas (21 días) durante 3 ciclos. Después de CR y PLND, 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina adyuvante durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas (21 días) durante 6 ciclos y 200 mg de pembrolizumab adyuvante durante 30 minutos el día 1 de cada ciclo de 3 semanas (21 días) durante 14 ciclos.
- CR y PLND solo (n = 174).

El tratamiento continuó hasta la finalización del mismo, la progresión de la enfermedad que contraindicara la CR y PLND, la no realización o el rechazo de la CR y la recurrencia de la enfermedad en la fase adyuvante o la aparición de toxicidad inaceptable. Se realizó una evaluación del estado del tumor al inicio, dentro de las 5 semanas anteriores a la CR y PLND y a las 6 semanas después de la cirugía. Tras CR y PLND, se realizó la evaluación del estado del tumor cada 12 semanas hasta 2 años y cada 24 semanas en adelante. La aleatorización se estratificó según el estadio del tumor (T2N0 frente a T3/T4aN0 frente a T1-T4aN1), la elegibilidad al cisplatino (no candidatos frente a candidatos que lo rechazaron) y la región geográfica (Estados Unidos frente a Unión Europea frente al resto del mundo).

La mediana de edad fue de 73 años (intervalo: 46 a 87 años); el 78 % eran hombres; y el 78 % blancos. Los pacientes presentaban una puntuación del estado funcional inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0-1 (86 %) o 2 (14 %). El cuarenta y siete por ciento tenía un CPS ≥ 10 y el 52 % un CPS < 10 . El dieciocho por ciento eran T2N0, el 77 % T3/T4aN0 y el 5 % T1-T4aN1. El cuarenta y uno por ciento de los pacientes presentaba un aclaramiento de creatinina inicial de ≥ 60 ml/min, el 59 % presentaba < 60 ml/min pero ≥ 30 ml/min y el 0,3 % presentaba < 30 ml/min, respectivamente. El noventa y uno por ciento de los pacientes presentaba histología de carcinoma urotelial; el 4 % presentaba carcinoma urotelial con diferenciación escamosa, el 3 % presentaba carcinoma urotelial con diferenciación glandular y el 2 % presentaba carcinoma urotelial con otra variante histológica.

En la población general, 149 (88 %) pacientes en el grupo de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab y 156 (90 %) pacientes en el grupo de CR y PLND solo se sometieron a CR y PLND. De los pacientes tratados con enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab, 100 pacientes iniciaron tratamiento adyuvante y 43 pacientes completaron todos los ciclos planificados.

La variable de eficacia primaria fue la supervivencia libre de eventos (SLE) según la evaluación de la revisión central independiente enmascarada (RCIE). Las variables de eficacia secundarias fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta completa patológica (RCp) según la evaluación de la revisión patológica independiente enmascarada (RPIE).

El estudio mostró mejoras estadísticamente significativas en la SLE, SG y RCp en pacientes tratados con enfortumab vedotina neoadyuvante y adyuvante en combinación con pembrolizumab en comparación con CR y PLND solo. La mediana de tiempo de seguimiento para este estudio fue de 18,5 meses (intervalo: 0,6 a 53,7 meses).

En la Tabla 6 y las Figuras 1 y 2 se resumen los resultados de eficacia para EV-303.

Tabla 6. Resultados de eficacia en EV-303

Variable	Padcev + pembrolizumab n = 170	CR + PLND solo n = 174
Supervivencia libre de eventos^a		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	48 (28,2)	95 (54,6)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	NA (37,3; NA)	15,7 (10,3; 20,5)
Hazard ratio ^c (IC del 95 %)	0,40 (0,28; 0,57)	
Valor de p unilateral ^d	<0,0001	
Supervivencia global		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	38 (22,4)	68 (39,1)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	NA (NA, NA)	41,7 (31,8; NA)
Hazard ratio ^c (IC del 95 %)	0,50 (0,33; 0,74)	
Valor de p unilateral ^d	0,0002	
Respuesta completa patológica		
Número de pacientes con RCp	97	15
Tasa de RCp (%) (IC del 95 %)	57,1 (49,3; 64,6)	8,6 (4,9; 13,8)
Estimación de la diferencia de tratamiento (%) (IC del 95 %) ^e	48,3 (39,5; 56,5)	
Valor de p unilateral ^e	<0,000001	

NA = no alcanzado.

- SLE se define como el tiempo desde la aleatorización a cualquiera de los eventos siguientes: progresión de enfermedad radiográfica que contraindique una cirugía con intención curativa según la evaluación de la RCIE antes de CR + PLND; no someterse a cirugía en participantes con enfermedad invasiva muscular residual y cualquier enfermedad radiográfica presente; enfermedad residual macroscópica en el momento de la cirugía (el cirujano no pudo completar la cirugía con intención curativa debido a un tumor irresecable o a una enfermedad metastásica detectada recientemente); recurrencia local o distante posterior a CR + PLND según la evaluación de la RCIE mediante TC o RMN y/o biopsia; si no es posible realizar una biopsia por la seguridad del paciente, solo la TC/RMN será suficiente; muerte por cualquier causa.
- Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier.
- Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado con el método Efron para el manejo de empates con el tratamiento como covariable.
- Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.
- Basado en el método de Miettinen y Nurminen.

Figura 1. Gráfico de Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos, EV-303

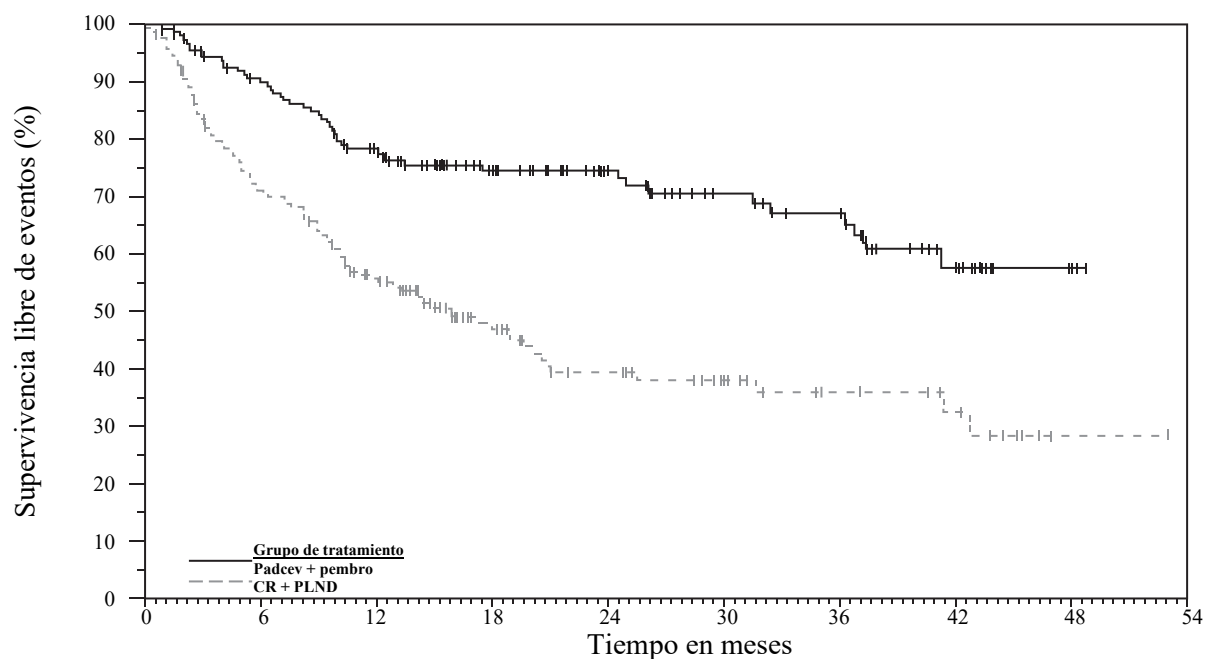
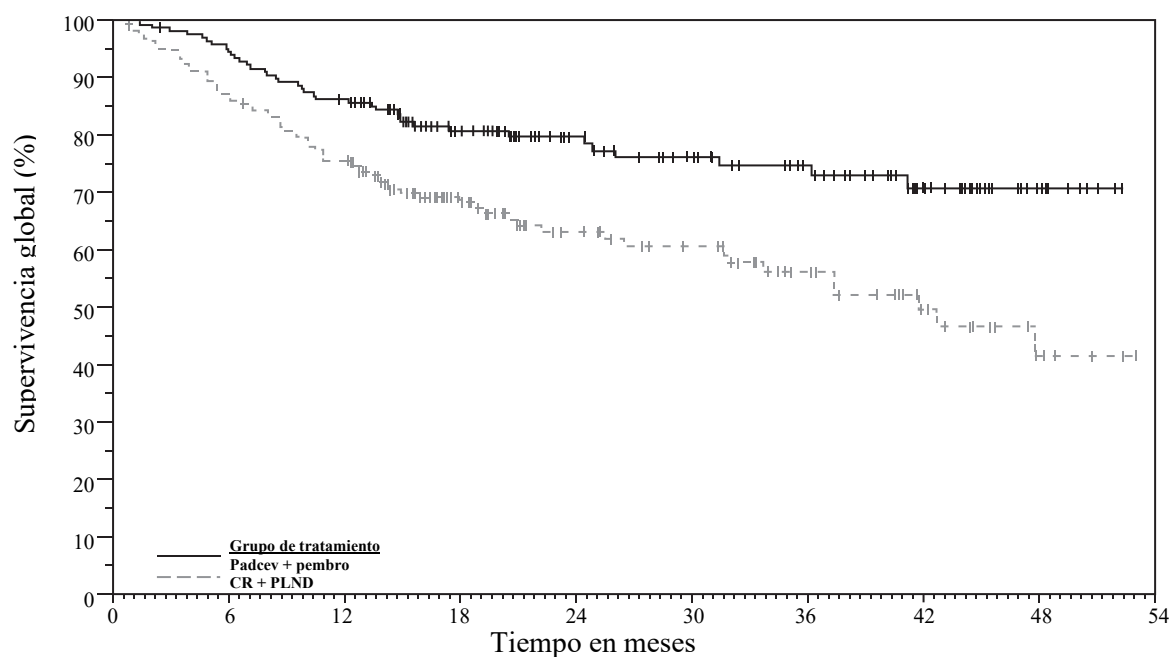


Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier de supervivencia global, EV-303



Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo

EV-302 (KEYNOTE-A39)

La eficacia de Padcev en combinación con pembrolizumab se evaluó en el estudio EV-302 (KEYNOTE-A39), un estudio abierto, aleatorizado, de fase III, multicéntrico en el que se incluyeron a

886 pacientes con carcinoma urotelial irresecable o metastásico que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica o localmente avanzada. Se incluyó en el estudio a los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante o a pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante tras cistectomía si la recurrencia era de > 12 meses desde la finalización del tratamiento. Los pacientes no se consideraron candidatos a cisplatino si presentaban al menos uno de los siguientes criterios: tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-59 ml/min, escala de estado funcional del ECOG de ≥ 2 , pérdida de audición de Grado ≥ 2 o fallo cardíaco de clase III según la New York Heart Association (NYHA).

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab (grupo A) o gemcitabina y quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino) (grupo B). Los pacientes del grupo A recibieron 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días seguido de 200 mg de pembrolizumab el día 1 de un ciclo de 21 días, aproximadamente 30 minutos después de enfortumab vedotina. Los pacientes del grupo B recibieron 1 000 mg/m² de gemcitabina administrada los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días con 70 mg/m² de cisplatino o carboplatino (AUC = 4,5 o 5 mg/ml/min según las guías locales) administrado el día 1 de un ciclo de 21 días. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la finalización del número máximo de ciclos de tratamiento (quimioterapia, 6 ciclos; pembrolizumab, 35 ciclos; enfortumab vedotina, sin un máximo establecido).

Los pacientes aleatorizados a gemcitabina y al grupo de quimioterapia basada en platino pudieron recibir inmunoterapia de mantenimiento (p. ej., avelumab). La aleatorización se estratificó según la elegibilidad al cisplatino (candidatos frente a no candidatos), la expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10 frente a CPS < 10) y la presencia de metástasis en hígado (presencia frente a ausencia). La expresión de PD-L1 se basó en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Se excluyeron del estudio a los pacientes que tenían metástasis del sistema nervioso central (SNC) activas, neuropatía sensorial o motora en curso Grado ≥ 2 , diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados, enfermedad autoinmune o una enfermedad que requirió tratamiento inmunosupresor, neumonitis u otras formas de enfermedad pulmonar intersticial.

La mediana de edad fue de 69 años (intervalo: 22 a 91 años); el 77 % eran hombres; y la mayoría eran blancos (67 %) o asiáticos (22 %). Los pacientes presentaban una puntuación del estado funcional inicial del ECOG de 0 (49 %), 1 (47 %) o 2 (3 %). El cuarenta y siete por ciento de los pacientes presentaba una HbA1c basal documentada < 5,7 %. Al inicio, el 95 % de los pacientes presentaba carcinoma urotelial metastásico y el 5 % de los pacientes presentaba carcinoma urotelial irresecable. El setenta y dos por ciento de los pacientes presentaba metástasis viscerales al inicio, incluyendo un 22 % con metástasis hepáticas. El ochenta y cinco por ciento de los pacientes presentaba histología de carcinoma urotelial (CU), el 6 % presentaba diferenciación escamosa mixta del CU y el 2 % presentaba otras variantes histológicas del CU mixto. El cuarenta y seis por ciento de los pacientes no eran candidatos a cisplatino y el 54 % eran candidatos a cisplatino en el momento de la aleatorización. De los 877 pacientes evaluados en los que se disponía tejido para realizar la determinación de la expresión de PD-L1, el 58 % de los pacientes tenía tumores que expresaban PD-L1 con un CPS ≥ 10 y el 42 % tenía tumores que expresaban PD-L1 con un CPS < 10. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 17,3 meses (intervalo: 0,3 a 37,2 meses).

Las variables de eficacia primarias fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación de la revisión central independiente enmascarada (RCIE) conforme a los criterios RECIST v1.1. Las variables de eficacia secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la evaluación de RCIE conforme a los criterios RECIST v1.1.

El estudio mostró mejoras estadísticamente significativas en la SG, la SLP y la TRO para pacientes aleatorizados a enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab en comparación con gemcitabina y quimioterapia basada en platino.

En la Tabla 7 y las Figuras 3 y 4 se resumen los resultados de eficacia para EV-302.

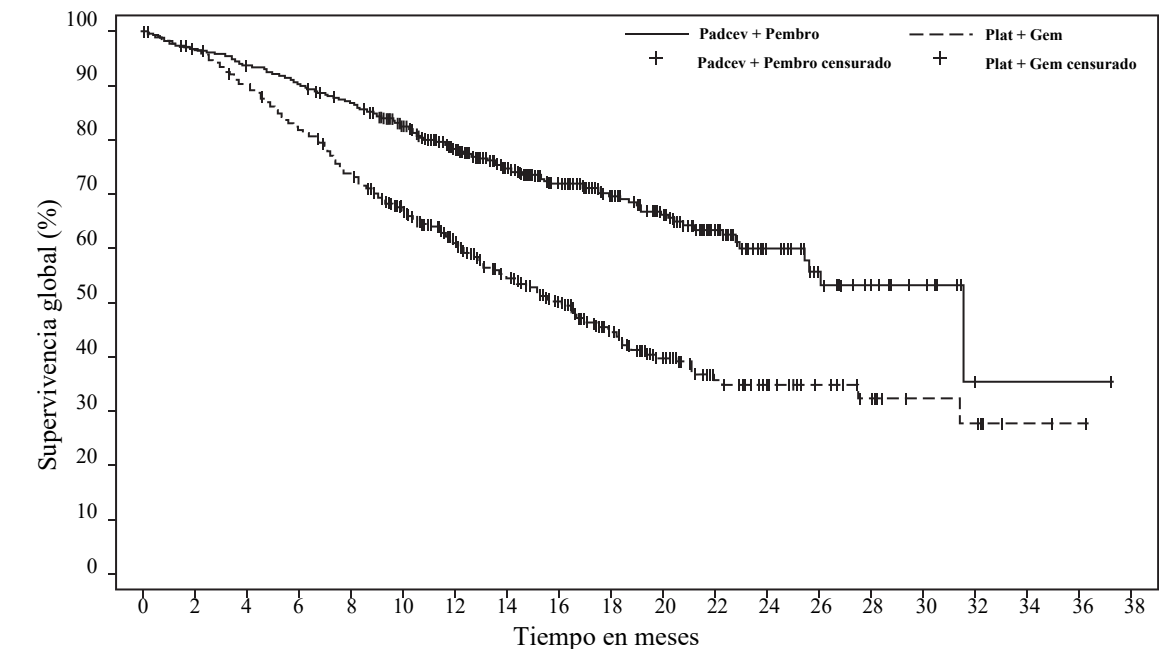
Tabla 7. Resultados de eficacia en EV-302

Variable	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabina + platino n = 444
Supervivencia global		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,468 (0,376; 0,582)	
Valor de p bilateral ^c	<0,00001	
Supervivencia libre de progresión^d		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazard ratio ^b (IC del 95 %)	0,450 (0,377; 0,538)	
Valor de p bilateral ^c	<0,00001	
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)^{d,f}		
TRO confirmada (%) (IC del 95 %) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Valor de p bilateral ^g	<0,00001	
Duración de la respuesta^{d,f}		
Mediana en meses (IC del 95 %) ^a	NA (20,2; -)	7,0 (6,2; 10,2)

NA = no alcanzado.

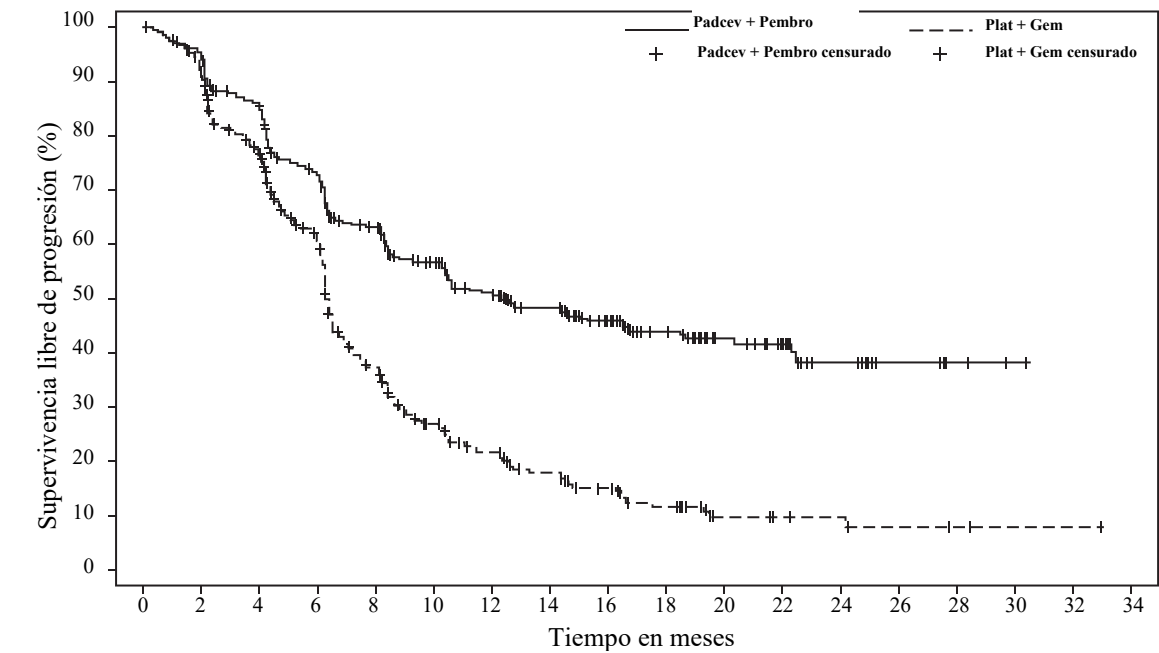
- Basado en el método de transformación logarítmica complementaria (Collett, 1994).
- Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un valor de hazard ratio <1 favorece al grupo de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab.
- Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.
- Evaluable por la RCIE utilizando los criterios RECIST v1.1.
- Basado en el método de Clopper-Pearson (Clopper 1934).
- Incluye solo a pacientes con enfermedad medible al inicio (n = 437 para enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab, n = 441 para gemcitabina más platino). La duración de la respuesta se calculó para los pacientes con respuesta.
- Basado en la prueba Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por la expresión de PD-L1, elegibilidad al cisplatino y metástasis en el hígado.

Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier de la supervivencia global, EV-302



<u>Número en riesgo</u>																			
Padcev + pembro	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Plat + gem	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

Figura 4. Gráfico de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión, EV-302



<u>Número en riesgo</u>																			
Padcev + pembro	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1			
Plat + gem	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1		

EV-301

La eficacia de Padcev en monoterapia se evaluó en el estudio EV-301, un estudio abierto, aleatorizado, de fase III, multicéntrico en el que se incluyeron a 608 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente una quimioterapia basada en platino y un inhibidor del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés) o del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1, por sus siglas en inglés). La variable primaria del estudio fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias incluyeron supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta objetiva (TRO) [la SLP y la TRO se evaluaron por el investigador utilizando los criterios RECIST v1.1]. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir enfortumab vedotina 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días o una de las siguientes quimioterapias según el criterio del investigador: docetaxel 75 mg/m² (38 %), paclitaxel 175 mg/m² (36 %) o vinflunina 320 mg/m² (25 %) el día 1 de un ciclo de 21 días.

Se excluyeron del estudio a los pacientes que tenían metástasis del sistema nervioso central (SNC) activas, neuropatía sensorial o motora en curso $\geq$ Grado 2, antecedentes conocidos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (VIH 1 o 2), hepatitis B o C activa o diabetes no controlada definida como HbA1c $\geq$ 8 % o como HbA1c $\geq$ 7 % con síntomas de diabetes asociados.

La mediana de edad fue de 68 años (intervalo: 30 a 88 años), el 77 % fueron hombres y la mayoría de los pacientes fueron blancos (52 %) o asiáticos (33 %). Todos los pacientes presentaban una puntuación del estado funcional del ECOG inicial de 0 (40 %) o 1 (60 %). El 95 % de los pacientes presentaba enfermedad metastásica y el 5 % presentaba enfermedad localmente avanzada. El 80 % de los pacientes presentaba metástasis viscerales, incluidos un 31 % con metástasis en el hígado. El 76 % de los pacientes presentaba histología de carcinoma urotelial/carcinoma de células transicionales (CCT), el 14 % presentaba carcinoma urotelial mixto y aproximadamente el 10 % presentaba otras variantes histológicas. Un total de 76 (13 %) pacientes habían recibido $\geq$ 3 líneas de tratamiento sistémico previo. El 52 % (314) de los pacientes había recibido previamente un inhibidor de PD-1, el 47 % (284) había recibido previamente un inhibidor de PD-L1 y el 1 % (9) restante de pacientes había recibido tanto inhibidores de PD-1 como de PD-L1. Solo el 18 % (111) de los pacientes presentó respuesta al tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1. El 63 % (383) de los pacientes había recibido previamente pautas basadas en cisplatino, el 26 % (159) había recibido previamente pautas basadas en carboplatino y el 11 % (65) restante había recibido tanto pautas basadas en cisplatino como en carboplatino.

En la tabla 8 se resumen los resultados de eficacia del estudio EV-301, tras una mediana de seguimiento de 11,1 meses (IC del 95 %:10,6 a 11,6).

Tabla 8. Resultados de eficacia en EV-301

Variable	Padcev n=301	Quimioterapia n=307
Supervivencia global		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana en meses (IC del 95 %)	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,702 (0,556; 0,886)	
Valor de p unilateral	0,00142 ^a	
Supervivencia libre de progresión^b		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana en meses (IC del 95 %)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,615 (0,505; 0,748)	
Valor de p unilateral	< 0,00001 ^c	
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)^b		
TRO (%) (IC del 95 %)	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valor de p unilateral	< 0,001 ^d	
Tasa de respuesta completa (%)	4,9	2,7
Tasa de respuesta parcial (%)	35,8	15,2
Duración de la respuesta de los pacientes con respuesta		
Mediana en meses (IC del 95 %)	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

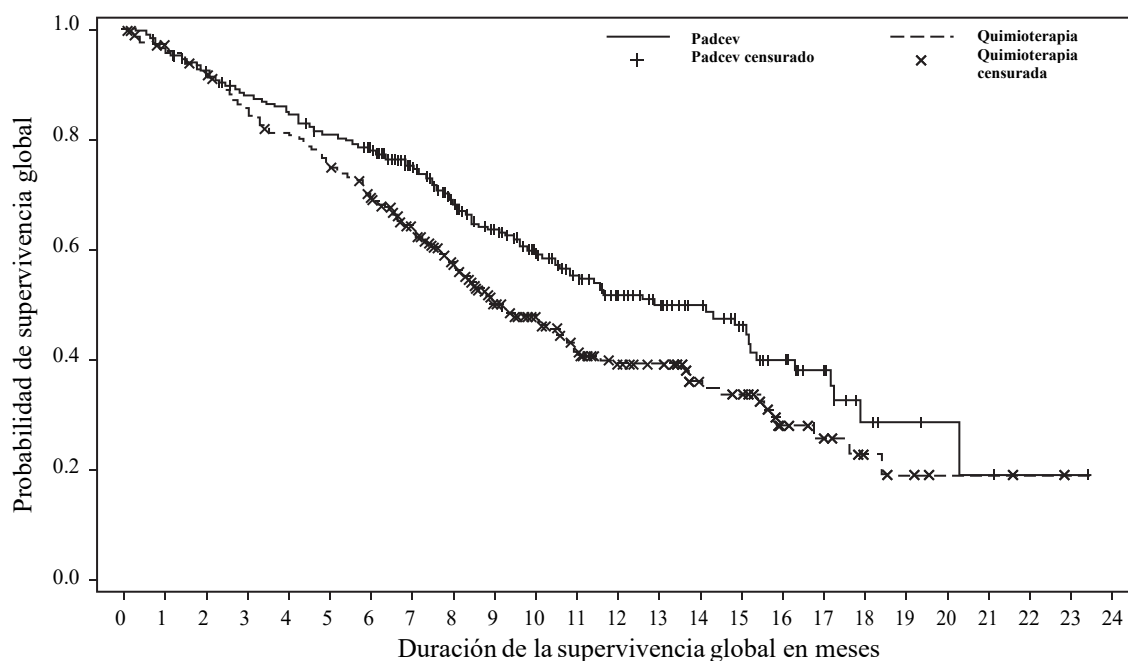
a. Límite de eficacia predeterminado = 0,00679, unilateral (ajustado por muertes observadas de 301).

b. Evaluado por el investigador utilizando los criterios RECIST v1.1.

c. Límite de eficacia predeterminado = 0,02189, unilateral (ajustado por acontecimientos observados de SLP1 de 432).

d. Límite de eficacia predeterminado = 0,025, unilateral (ajustado por fracción de información del 100 %).

Figura 5: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global, EV-301



Número en riesgo		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Padcev		301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Quimioterapia		307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con enfortumab vedotina en todos los grupos de la población pediátrica en el carcinoma urotelial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La estimación media del volumen de distribución en estado estacionario del ADC fue de 12,8 l tras 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina. *In vitro*, la unión de la MMAE no conjugada a proteínas en plasma humano estuvo entre el 68 % y el 82 %. No es probable que la MMAE no conjugada desplace o sea desplazada por medicamentos con un nivel elevado de unión a proteínas. Los estudios *in vitro* indican que la MMAE no conjugada es un sustrato de la glucoproteína-P.

Biotransformación

Una pequeña fracción de la MMAE no conjugada liberada de enfortumab vedotina se metaboliza. Los datos *in vitro* indican que el metabolismo de la MMAE no conjugada se produce principalmente a través de la oxidación por CYP3A4.

Eliminación

El aclaramiento medio del ADC y la MMAE no conjugada en los pacientes fue de 0,11 l/h y 2,11 l/h, respectivamente. La eliminación de ADC presentó una disminución multiexponencial con una semivida de 3,6 días.

Aparentemente, la eliminación de la MMAE no conjugada está limitada por su tasa de liberación de enfortumab vedotina. La eliminación de la MMAE no conjugada presentó una disminución multiexponencial con una semivida de 2,6 días.

Excreción

La MMAE no conjugada se excreta principalmente por las heces, con una pequeña proporción en orina. Tras la administración de una sola dosis de otro ADC que contenía MMAE no conjugada, aproximadamente un 24 % del total de MMAE no conjugada se recuperó en heces y orina en forma de MMAE no conjugada inalterada a lo largo de un período de 1 semana. La mayor parte de la MMAE no conjugada recuperada se excretó en heces (72 %). Tras la administración de enfortumab vedotina se espera que el perfil de excreción de la MMAE no conjugada sea similar.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

El análisis farmacocinético de la población indica que la edad [intervalo: 24 a 90 años; 60 % (450/748) > 65 años, 19 % (143/748) > 75 años] no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de enfortumab vedotina.

Raza y sexo

Sobre la base del análisis farmacocinético de la población, la raza [69 % (519/748) blanca, 21 % (158/748) asiática, 1 % (10/748) negra y 8 % (61/748) otras o desconocida] y el sexo [73 % (544/748) hombres] no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de enfortumab vedotina.

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética del ADC y de la MMAE no conjugada tras la administración de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina a pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL >60-90 ml/min), moderada (CrCL 30-60 ml/min) o grave (CrCL 15-<30 ml/min). No se observaron diferencias significativas en la exposición del AUC del ADC o la MMAE no conjugada en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con pacientes cuya función renal era normal. Enfortumab vedotina no se ha evaluado en pacientes con enfermedad renal terminal (CrCL <15 ml/min).

Insuficiencia hepática

Sobre la base del análisis farmacocinético de la población con datos de estudios clínicos en pacientes con CU metastásico, no hubo diferencias significativas en la exposición de ADC y se observó un aumento del 37 % y 16 % en las concentraciones medias de la MMAE no conjugada en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con y sin tratamiento previo, respectivamente, con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier AST o bilirrubina total $\leq$ LSN y AST > LSN) en comparación con pacientes cuya función hepática era normal. Enfortumab vedotina solo se ha estudiado en un número limitado de pacientes con insuficiencia hepática moderada (n = 5) o insuficiencia hepática grave (n = 1). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total > $1,5 \times$ LSN y cualquier AST) o del trasplante de hígado sobre la farmacocinética del ADC o la MMAE no conjugada.

Predicciones de la modelización farmacocinética de base fisiológica

Se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina con ketoconazol (un inhibidor combinado de la gp-P e inhibidor potente de CYP3A) aumente la exposición a la $C_{\max}$ de la MMAE no conjugada y en menor medida del AUC, sin cambios en la exposición de ADC.

Se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina con rifampicina (un inductor combinado de la gp-P e inductor potente de CYP3A) reduzca la exposición a la $C_{\max}$ de la MMAE no conjugada y del AUC con efecto moderado, sin cambios en la exposición de ADC. El impacto total de rifampicina en la $C_{\max}$ de la MMAE no conjugada puede haberse subestimado en el modelo PBPK.

Se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina no afecte a la exposición a midazolam (un sustrato sensible de CYP3A). Los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que la MMAE no conjugada inhibe CYP3A4/5, pero no otras isoformas de CYP450. La MMAE no conjugada no indujo enzimas CYP450 importantes en hepatocitos humanos.

Estudios in vitro

Los estudios *in vitro* indican que la MMAE no conjugada es un sustrato y no un inhibidor del transportador de eflujo de la glucoproteína-P (gp-P). Los estudios *in vitro* determinaron que la MMAE no conjugada no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 o 1B3 (OATP1B1 u OATP1B3), el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) o el transportador de aniones orgánicos 1 o 3 (OAT1 u OAT3). La MMAE no conjugada no es un inhibidor de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), gp-P, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 u OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de genotoxicidad demostraron que la MMAE no tenía potencial genotóxico discernible en una prueba de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames) o en un ensayo de mutación de linfoma de ratón L5178Y TK+/- . La MMAE indujo aberraciones cromosómicas en la prueba de micronúcleos en ratas, lo que es consistente con la acción farmacológica de los agentes disruptores de microtúbulos.

Se observaron lesiones de la piel en estudios con dosis repetidas en ratas (4 y 13 semanas) y en monos (4 semanas). Los cambios en la piel fueron completamente reversibles tras un período de 6 semanas de recuperación.

La hiperglucemia notificada en los estudios clínicos estuvo ausente en los estudios de toxicidad en ratas y monos y no hubo resultados histopatológicos en páncreas de una u otra especie.

Se observó toxicidad fetal (reducción del tamaño de la camada y pérdida completa de la camada), y la reducción del tamaño de la camada se reflejó en un aumento de las reabsorciones tempranas. El peso fetal medio en los fetos supervivientes con el nivel de dosis de 2 mg/kg se redujo en comparación con el control.

Las variaciones esqueléticas en fetos asociadas a enfortumab vedotina se consideraron retrasos en el desarrollo. Una dosis de 2 mg/kg (aproximadamente similar a la exposición a la dosis humana recomendada) dio como resultado toxicidad materna, letalidad embrio-fetal y malformaciones estructurales que incluyeron gastrosquisis, extremidad trasera mal rotada, pata delantera ausente, órganos internos mal posicionados y arco cervical fusionado. Además, se observaron anomalías esqueléticas (esternones asimétricos, fusionados, con osificación incompleta y deformados, arco cervical deformado y osificación unilateral de los centros torácicos) y disminución del peso fetal.

La toxicidad testicular observada, solo en ratas, se invirtió parcialmente tras un período de 24 semanas de recuperación.

No se realizaron estudios de seguridad preclínicos específicos con enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina

Clorhidrato de histidina monohidrato

Dihidrato de trehalosa
Polisorbato 20

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años.

Solución reconstituida en el vial

Desde el punto de vista microbiológico, tras la reconstitución, la solución de los viales se debe añadir a la bolsa de perfusión de inmediato. Si no se usan inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento de los viales reconstituídos antes de su uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no se deben conservar más de 24 horas refrigerados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Solución para administración diluida en la bolsa de perfusión

Desde el punto de vista microbiológico, tras la dilución en la bolsa de perfusión, la solución diluida en la bolsa se debe administrar al paciente de inmediato. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento de la solución para administración diluida antes de su uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no se debe conservar más de 16 horas refrigerada a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, incluido el tiempo de perfusión. No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de Padcev 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio de tipo I de 10 ml con tapón de goma de bromobutilo gris, sello de aluminio de 20 mm con anillo verde y cápsula de cierre verde. Cada envase contiene 1 vial.

Vial de Padcev 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Vial de vidrio de tipo I de 10 ml con tapón de goma de bromobutilo gris, sello de aluminio de 20 mm con anillo plateado y cápsula de cierre amarilla. Cada envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la preparación y la administración

Reconstitución en vial monodosis

1. Seguir los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de medicamentos contra el cáncer.
2. Utilizar la técnica aséptica adecuada para la reconstitución y la preparación de soluciones para la administración.
3. Calcular la dosis recomendada en función del peso del paciente para determinar el número y la potencia (20 mg o 30 mg) de los viales necesarios.
4. Reconstituir cada vial de la siguiente manera y, si es posible, dirigir el chorro de agua estéril para inyección hacia las paredes del vial y no directamente hacia el polvo liofilizado:
 - a. Vial de 20 mg: Añadir 2,3 ml de agua estéril para inyección para obtener enfortumab vedotina 10 mg/ml.
 - b. Vial de 30 mg: Añadir 3,3 ml de agua estéril para inyección para obtener enfortumab vedotina 10 mg/ml.
5. Girar lentamente cada vial hasta que el contenido esté completamente disuelto. Dejar que los viales reconstituidos se asienten durante al menos 1 minuto, hasta que desaparezcan las burbujas. No agitar el vial. No exponer a la luz solar directa.
6. Inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas en suspensión o cambio de color. La solución reconstituida debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y sin partículas visibles. Desechar cualquier vial con partículas visibles o cambio de color.

Dilución en bolsa de perfusión

7. Retirar de los viales la cantidad de dosis calculada de solución reconstituida y transferirla a una bolsa de perfusión.
8. Diluir enfortumab vedotina bien con una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %), cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o con lactato de Ringer. El tamaño de la bolsa de perfusión debe permitir suficiente disolvente para alcanzar una concentración final de entre 0,3 mg/ml y 4 mg/ml de enfortumab vedotina.

La solución para administración diluida de enfortumab vedotina es compatible con bolsas de perfusión intravenosa de cloruro de polivinilo (PVC), acetato de etilvinilo, poliolefina como polipropileno (PP), o frascos IV de polietileno (PE), tereftalato de polietilén glicol modificado y equipos de perfusión de PVC con plastificante (bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP) o tris(2-etilhexil) trimelitato (TOTM)), PE y con membranas de filtro (tamaño del poro: 0,2-1,2 μ m) de polietersulfona, fluoruro de polivinilideno o ésteres mixtos de celulosa.

9. Mezclar la solución invirtiéndola suavemente. No agitar la bolsa. No exponer a la luz solar directa.
10. Inspeccionar visualmente la bolsa de perfusión para detectar partículas en suspensión o cambio de color antes de usarla. La solución reconstituida debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y sin partículas visibles. No usar la bolsa de perfusión si se observan partículas en suspensión o cambio de color.
11. Desechar todo lo que quede sin usar en los viales monodosis.

Administración

12. Administrar la perfusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa. No administrar en forma de perfusión rápida o bolo intravenoso.

No se han observado incompatibilidades con dispositivos cerrados de transferencia de fármacos de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), acrílico, carbón activado, etileno propileno dieno monómero,

ABS metacrilato, policarbonato, poliisopreno, polioximetileno, PP, silicona, acero inoxidable, elastómero termoplástico para solución reconstituida.

13. No administrar simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
14. Durante la administración se recomienda utilizar filtros en línea o filtros de jeringa (tamaño del poro: 0,2-1,2 µm, materiales recomendados: polietersulfona, fluoruro de polivinilideno, ésteres mixtos de celulosa).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/abril/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Suiza

BSP Pharmaceuticals S.p.A
Via Appia Km. 65,561
04013 Latina Scalo (LT)
Italia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

– **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

– **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

– **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del uso de Padcev en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, lo que incluirá las formas de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con las autoridades nacionales competentes.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro en el que se comercialice Padcev, los profesionales sanitarios que se espera que prescriban Padcev reciban los siguientes materiales:

Dossier de información para el paciente:

- Prospecto
- Tarjeta de información para el paciente
 - Tarjeta de información para el paciente:
 - Información para los pacientes acerca de que el tratamiento con Padcev puede causar reacciones cutáneas incluyendo reacciones cutáneas graves como SSJ, NET y otras erupciones graves.
 - Descripción de los síntomas de las reacciones cutáneas y acudir inmediatamente a un médico ya que estos pueden ser síntomas de una reacción cutánea grave.
 - Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que puedan tratar al paciente en algún momento, incluso en situaciones de emergencia, indicando que el paciente está utilizando Padcev.
 - Datos de contacto del médico que ha prescrito Padcev.
 - Necesidad de llevarla en todo momento y presentarla a cualquier profesional sanitario.

El TAC debe incluir también una tarjeta de información para el paciente, cuyo texto se incluye en el Anexo III, en cada envase del medicamento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PADCEV 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
enfortumab vedotina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 20 mg de enfortumab vedotina.
Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de enfortumab vedotina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, dihidrato de trehalosa y polisorbato 20

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa después de su reconstitución y dilución.
No agitar.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en el embalaje original.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/21/1615/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

PADCEV 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
enfortumab vedotina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para vía IV después de su reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PADCEV 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
enfortumab vedotina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 30 mg de enfortumab vedotina.
Tras la reconstitución, cada ml contiene 10 mg de enfortumab vedotina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, dihidrato de trehalosa y polisorbato 20

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa después de su reconstitución y dilución.
No agitar.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en el embalaje original.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1615/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

PADCEV 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
enfortumab vedotina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para vía IV después de su reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/ml

6. OTROS

TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PADCEV

(enfortumab vedotina)

- Lleve **siempre** consigo esta tarjeta, especialmente cuando viaje o cuando acuda a otro médico.
- Asegúrese de mostrar esta tarjeta a todo médico, farmacéutico o enfermero que pueda atenderle o en sus visitas al hospital o clínica para cualquier tratamiento médico.
- Informe a su médico **inmediatamente** si observa cualquier efecto adverso, especialmente los indicados en esta tarjeta.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE PARA LOS PACIENTES

Padcev puede provocar efectos adversos graves, incluyendo reacciones cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y otras erupciones graves, como exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos).

Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero **inmediatamente** si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

- erupción o picor que empeora o vuelve después del tratamiento,
- ampollas o descamaciones en la piel,
- llagas o úlceras dolorosas en la boca o la nariz, la garganta o la zona genital,
- fiebre o síntomas de tipo gripal,
- o ganglios linfáticos hinchados.

Estos pueden ser signos de una reacción cutánea grave que puede producirse al recibir este medicamento, en particular durante las primeras semanas de su tratamiento. Si esto ocurre, su médico le monitorizará y es posible que le administre un medicamento para tratar su afección cutánea. Es posible que haga una pausa o suspenda su tratamiento hasta que se reduzcan los síntomas. Si tiene cualquier otra duda sobre el tratamiento, consulte a su médico.

INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- Este paciente está recibiendo tratamiento con Padcev (enfortumab vedotina), que puede causar reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ y NET (principalmente durante el primer ciclo de tratamiento).
- Los síntomas incluyen erupción o picor que empeora o vuelve después del tratamiento, ampollas o descamaciones en la piel, llagas o úlceras dolorosas en la boca o la nariz, la garganta o la zona genital, fiebre o síntomas de tipo gripal o ganglios linfáticos hinchados.
- La fiebre o los síntomas de tipo gripal pueden ser el primer signo de una reacción cutánea grave. Se debe monitorizar a los pacientes desde el primer ciclo y durante el tratamiento para detectar las reacciones cutáneas. En el caso de reacciones cutáneas de leves a moderadas, se puede considerar el uso de corticoesteroides tópicos/antihistamínicos.
- Ante la sospecha de SSJ o NET, o en caso de aparición de lesiones ampollosas, interrumpir el tratamiento **inmediatamente** y derivar a cuidados especializados; la confirmación histológica es crítica para una identificación temprana, ya que el diagnóstico y la intervención pueden mejorar el pronóstico.
- En caso de SSJ o NET, reacciones cutáneas graves de Grado 4 o de Grado 3 recurrentes, suspender permanentemente el tratamiento.
- Ante reacciones cutáneas de Grado 2 con fiebre, Grado 2 con empeoramiento o Grado 3, interrumpir el tratamiento hasta el Grado ≤ 1 y reanudar con el mismo nivel de dosis o considerar reducir la dosis en un nivel de dosis; considerar la derivación a cuidados especializados.

Para más información, contacte con el hematólogo/oncólogo del paciente y consulte la información de producto de enfortumab vedontina, disponible en <https://www.ema.europa.eu>.

Mi nombre: _____
Mi número de contacto: _____
Contacto en caso de urgencia: _____
Número de contacto en caso de urgencia: _____
Nombre del hematólogo/oncólogo/enfermero de oncología: _____
Número de contacto: _____
Número de contacto fuera de las horas de trabajo: _____
Nombre de mi hospital: _____
Número de contacto de mi hospital: _____
Fecha de inicio de PADCEV: _____

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Padcev 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Padcev 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión enfortumab vedotina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Padcev y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Padcev
3. Cómo usar Padcev
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Padcev
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Padcev y para qué se utiliza

Padcev contiene el principio activo enfortumab vedotina, que se compone de un anticuerpo monoclonal unido a un fármaco destinado a matar las células cancerígenas. El anticuerpo monoclonal reconoce determinadas células cancerígenas y libera en ellas el fármaco.

Este medicamento se usa solo o en combinación con pembrolizumab en adultos para tratar un tipo de cáncer llamado cáncer de vejiga (carcinoma urotelial).

Padcev se administra a las personas cuyo cáncer se ha extendido a la capa muscular de la vejiga y posiblemente a un ganglio linfático cercano, pero no a otras partes del cuerpo. Se utiliza antes de la extirpación quirúrgica de la vejiga (terapia neoadyuvante) y después se continúa tras la cirugía (terapia adyuvante) para ayudar a prevenir la reaparición del cáncer.

Padcev se administra a las personas cuyo cáncer se ha extendido o no se puede extirpar mediante cirugía.

Cuando se usa solo, Padcev se administra a personas que han recibido un medicamento de inmunoterapia y también han recibido un medicamento de quimioterapia basada en platino.

Este medicamento se puede administrar en combinación con pembrolizumab. Es importante que también lea el prospecto para este otro medicamento. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Padcev

No se le debe administrar Padcev

- si es alérgico a enfortumab vedotina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico inmediatamente si:

- tiene alguno de los siguientes síntomas de reacción cutánea:
 - erupción o picor que empeora o vuelve después del tratamiento,
 - ampollas o descamaciones en la piel,
 - llagas o úlceras dolorosas en la boca o la nariz, la garganta o la zona genital,
 - fiebre o síntomas de tipo gripal,
 - o ganglios linfáticos hinchados.
- estos pueden ser signos de una reacción cutánea grave que puede producirse al recibir este medicamento, en particular durante las primeras semanas de su tratamiento. Las reacciones en la piel podrían producirse en más pacientes cuando este medicamento se administra con pembrolizumab. Si esto ocurre, su médico le monitorizará y es posible que le administre un medicamento para tratar su afección cutánea. Es posible que haga una pausa en su tratamiento hasta que se reduzcan los síntomas. Si la reacción cutánea empeora, es posible que su médico detenga su tratamiento. También puede encontrar esta información en la Tarjeta de Información para el Paciente que se incluye en el envase. Es importante que lleve consigo esta Tarjeta de Información para el Paciente y que la muestre a cualquier profesional sanitario que le atienda.
- tiene algún síntoma de nivel alto de azúcar en sangre, lo que incluye orinar frecuentemente, sed aumentada, visión borrosa, confusión, adormecimiento, pérdida de apetito, aliento con olor afrutado, náuseas, vómitos o dolor de estómago. Es posible que presente un nivel alto de azúcar en sangre durante el tratamiento.
- tiene problemas pulmonares (neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial) o si presenta síntomas nuevos o empeora, incluyendo dificultad para respirar, falta de aliento o tos. Estos problemas pulmonares podrían producirse con mayor frecuencia cuando este medicamento se administra con pembrolizumab. Si esto ocurre, es posible que su médico haga una pausa en el tratamiento hasta que los síntomas mejoren o que reduzca la dosis. Si los síntomas empeoran, es posible que su médico detenga su tratamiento.
- tiene, o piensa que puede tener, una infección. Algunas infecciones pueden ser graves y podrían poner la vida en riesgo.
- tiene algún síntoma de un problema nervioso (neuropatía) como entumecimiento, hormigueo o sensación de hormigueo en las manos o pies o debilidad muscular. Si esto ocurre, es posible que su médico haga una pausa en el tratamiento hasta que los síntomas mejoren o que reduzca la dosis. Si los síntomas empeoran, es posible que su médico detenga su tratamiento.
- tiene problemas oculares, como ojos secos, durante el tratamiento. Mientras recibe Padcev puede desarrollar problemas de ojo seco.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Padcev

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando medicamentos para infecciones fúngicas (p. ej. ketoconazol), dado que pueden aumentar la cantidad de Padcev en la sangre. Si toma normalmente estos medicamentos, es posible que su médico se los cambie y le prescriba otro que deberá tomar durante el tiempo que dure el tratamiento.

Embarazo y lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento.

No debe usar este medicamento si está embarazada. Padcev puede dañar al bebé.

Si es usted una mujer que empieza a usar este medicamento y puede quedarse embarazada, debe utilizar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, durante 6 meses después de dejar de usar Padcev.

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna; de ser así, podría causar daños a su bebé. No amamante durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de dejar de usar Padcev.

En los hombres tratados con este medicamento se aconseja la congelación y conservación de muestras de semen antes del tratamiento. Se recomienda a los hombres que no conciban un hijo durante el tratamiento con este medicamento y, como mínimo, durante 4 meses después de la última dosis de este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje maquinaria si se siente indispuesto durante el tratamiento.

3. Cómo usar Padcev

Recibirá Padcev en un hospital o una clínica, bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de estos tratamientos.

Cuánto Padcev recibirá

Cuando se usa solo, la dosis recomendada de este medicamento es de 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 cada 28 días. Cuando se usa con pembrolizumab, la dosis recomendada de este medicamento es de 1,25 mg/kg los días 1 y 8 cada 21 días. Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

Cómo recibirá Padcev

Recibirá Padcev mediante perfusión intravenosa en la vena durante 30 minutos. Antes de su uso, Padcev se añadirá a una bolsa de perfusión con una solución de glucosa, cloruro sódico o lactato de Ringer.

Si omite una dosis de Padcev

Es muy importante que acuda a todas las citas para recibir Padcev. Si falta a alguna cita, pregunte a su médico cuándo programar la siguiente dosis.

Si deja de recibir Padcev

No suspenda el tratamiento con Padcev a menos que lo haya hablado con su médico. La suspensión del tratamiento puede detener el efecto del medicamento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos posibles efectos adversos pueden ser graves:

- **Reacciones cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y otras erupciones graves, como exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos).** Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de estos signos de reacción cutánea grave: erupción o picor que empeora o vuelve después del tratamiento, ampollas o descamaciones en la piel, llagas o úlceras dolorosas en la boca o la nariz, la garganta o la zona genital, fiebre o síntomas de tipo gripal o ganglios linfáticos hinchados (frecuencia no conocida).
- **Nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).** Informe inmediatamente a su médico si tiene algún síntoma de nivel alto de azúcar en sangre, lo que incluye: orinar frecuentemente, sed aumentada, visión borrosa, confusión, adormecimiento, pérdida de apetito, aliento con olor afrutado, náuseas, vómitos o dolor de estómago (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- **Una complicación grave de la diabetes con altos niveles de cetonas en la sangre que puede hacer que la sangre sea más ácida (cetoacidosis diabética)** (frecuencia no conocida).
- **Problemas pulmonares (neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial).** Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas nuevos o empeora, incluyendo dificultad para respirar, falta de aliento o tos (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- **Problemas nerviosos (neuropatía periférica, como neuropatía motora, neuropatía sensitivo-motora, parestesia, hipoestesia y debilidad muscular).** Informe a su médico inmediatamente si tiene entumecimiento, hormigueo o sensación de hormigueo en las manos o pies o debilidad muscular (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- **Fuga de Padcev de la vena a los tejidos que rodean la zona de perfusión (extravasación).** Informe a su médico u obtenga ayuda médica inmediatamente si observa cualquier enrojecimiento, hinchazón, picor o molestias en la zona de perfusión. Si Padcev se fuga del punto de inyección o de la vena a la piel y los tejidos circundantes, podría causar una reacción en la zona de perfusión. Estas reacciones pueden producirse inmediatamente después de recibir una perfusión, pero en ocasiones pueden producirse días después de la perfusión (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- **Infección grave (sepsis) cuando las bacterias y sus toxinas circulan en la sangre provocando daño a los órganos** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- **Infecciones observadas en pacientes con un sistema inmunitario debilitado (infecciones fúngicas)** (frecuencia no conocida).
- **Infección de los pulmones (neumonía)** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

– **Reacción relacionada con la perfusión**

Los medicamentos de este tipo (anticuerpos monoclonales) pueden provocar reacciones relacionadas con la perfusión tales como:

- presión arterial baja
- hinchazón de la lengua
- dificultad al respirar (disnea)
- fiebre
- escalofríos
- enrojecimiento de la piel (rubefacción)
- picazón
- erupción
- vómitos
- malestar general

- En general, estos tipos de reacciones ocurren desde minutos a varias horas después de completar la perfusión. Sin embargo, se pueden desarrollar hasta varias horas después de completar la perfusión, aunque esto es poco frecuente. Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

Otros posibles efectos adversos

Se han notificado los siguientes efectos adversos con Padcev en combinación con pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de vejiga que se ha extendido a la capa muscular de la vejiga y posiblemente a un ganglio linfático cercano, pero no a otras partes del cuerpo y para el cáncer de vejiga que se ha extendido y que no puede ser extirpado mediante cirugía:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección del tracto urinario
- glóbulos rojos bajos (anemia)
- náuseas, diarrea y vómitos
- cansancio
- apetito disminuido
- cambio en el sentido del gusto
- ojo seco
- pérdida del pelo
- pérdida de peso
- sequedad o picor en la piel
- bultos planos o rojos elevados en la piel
- aumento de las enzimas del hígado (aspartato aminotransferasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT])
- actividad de la glándula tiroidea reducida (hipotiroidismo)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
- marcha anormal (alteración de la marcha)
- enrojecimiento ocular
- habón urticarial en la piel
- enrojecimiento en la piel
- erupción
- placas de piel inflamadas, con comezón, agrietadas y ásperas
- enrojecimiento y sensación de hormigueo en las palmas de las manos o las plantas de los pies
- descamación de la piel
- úlcera de boca

- erupción acompañada de síntomas: picor, enrojecimiento, bultos rojos o placas rojas en la piel, ampollas llenas de líquido, ampollas de gran tamaño, lesiones de la piel
- lipasa elevada (análisis de sangre que se realiza para revisar su páncreas)
- inflamación de los músculos (miositis)
- bajo nivel de plaquetas en sangre, lo que puede provocar sangrado y hematomas (trombocitopenia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- irritación de la piel
- sensación de ardor en la piel
- problemas que afectan al funcionamiento de los nervios y causan una sensación extraña o problemas con el movimiento
- reacción alérgica en la piel
- erupción acompañada de síntomas: manchas que parecen escarapelas, descamación de la piel, ampolla plana llena de líquido
- descamación de la piel por todo el cuerpo
- inflamación de los pliegues cutáneos, incluida la ingle
- ampolla o lesiones similares a las ampollas en la piel
- inflamación o picor que aparece solamente en las piernas y los pies

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- recuento de leucocitos bajo con o sin fiebre
- decoloración u oscurecimiento anormal de la piel (hiperpigmentación de la piel, cambio de color de la piel, trastorno de pigmentación)

Se han notificado los siguientes efectos adversos con Padcev solo:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección del tracto urinario
- glóbulos rojos bajos (anemia)
- náuseas, diarrea y vómitos
- cansancio
- disminución del apetito
- cambio en el sentido del gusto
- ojo seco
- pérdida del pelo
- pérdida de peso
- sequedad o picor en la piel
- erupción
- bultos planos o rojos elevados en la piel
- aumento de las enzimas del hígado (aspartato aminotransferasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT])

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
- marcha anormal (alteración de la marcha)
- enrojecimiento ocular
- habón urticarial en la piel
- enrojecimiento en la piel
- placas de piel inflamadas, con comezón, agrietadas y ásperas
- enrojecimiento y sensación de hormigueo en las palmas de las manos o las plantas de los pies

- descamación de la piel
- úlcera de boca
- erupción acompañada de síntomas: picor, enrojecimiento, bultos rojos o placas rojas en la piel, ampollas llenas de líquido, ampollas de gran tamaño, lesiones de la piel
- bajo nivel de plaquetas en sangre, lo que puede provocar sangrado y hematomas (trombocitopenia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- irritación de la piel
- sensación de ardor en la piel
- problemas que afectan al funcionamiento de los nervios y causan una sensación extraña o problemas con el movimiento
- disminución del tamaño de los músculos
- ampolla con sangre
- reacción alérgica en la piel
- erupción acompañada de síntomas: manchas que parecen escarapelas, descamación de la piel, ampolla plana llena de líquido
- descamación de la piel por todo el cuerpo
- inflamación de los pliegues cutáneos, incluida la ingle
- ampolla o lesiones similares a las ampollas en la piel
- inflamación o picor que aparece solamente en las piernas y los pies

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- recuento de leucocitos bajo con o sin fiebre
- decoloración u oscurecimiento anormal de la piel (hiperpigmentación de la piel, cambio de color de la piel, trastorno de pigmentación)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Padcev

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

No almacene la solución para perfusión que quede sin usar para reutilizarla. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Padcev

- El principio activo es enfortumab vedotina

- Un vial de 20 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de enfortumab vedotina
- Un vial de 30 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 30 mg de enfortumab vedotina
- Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 10 mg de enfortumab vedotina

Los demás componentes son histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, dihidrato de trehalosa y polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase

Padcev polvo para concentrado para solución para perfusión es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Padcev se suministra en una caja que contiene 1 vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Países Bajos

Responsable de la fabricación:

Astellas Ireland Co. Ltd

Killorglin

Co Kerry

V93 FC86

Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: +45 43 430355

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 22588600

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel.: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

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

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
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novagem Ltd
Τηλ: +357 22 483858

Latvija

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

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la preparación y la administración

Reconstitución en vial monodosis

1. Seguir los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de medicamentos contra el cáncer.
2. Utilizar la técnica aséptica adecuada para la reconstitución y la preparación de soluciones para la administración.
3. Calcular la dosis recomendada en función del peso del paciente para determinar el número y la potencia (20 mg o 30 mg) de los viales necesarios.
4. Reconstituir cada vial de la siguiente manera y, si es posible, dirigir el chorro de agua estéril para inyección hacia las paredes del vial y no directamente hacia el polvo liofilizado:
 - a. Vial de 20 mg: Añadir 2,3 ml de agua estéril para inyección para obtener enfortumab vedotina 10 mg/ml.
 - b. Vial de 30 mg: Añadir 3,3 ml de agua estéril para inyección para obtener enfortumab vedotina 10 mg/ml.
5. Girar lentamente cada vial hasta que el contenido esté completamente disuelto. Dejar que los viales reconstituidos se asienten durante al menos 1 minuto, hasta que desaparezcan las burbujas. No agitar el vial. No exponer a la luz solar directa.
6. Inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas en suspensión o cambio de color. La solución reconstituida debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y sin partículas visibles. Desechar cualquier vial con partículas visibles o cambio de color.

Dilución en bolsa de perfusión

7. Retirar de los viales la cantidad de dosis calculada de solución reconstituida y transferirla a una bolsa de perfusión.
8. Diluir enfortumab vedotina tanto con una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %), cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o lactato de Ringer. El tamaño de la bolsa de perfusión debe permitir suficiente disolvente para alcanzar una concentración final de entre 0,3 mg/ml y 4 mg/ml de enfortumab vedotina.

La solución para administración diluida de enfortumab vedotina es compatible con bolsas de perfusión intravenosa de cloruro de polivinilo (PVC), acetato de etilvinilo, poliolefina, como polipropileno (PP), o frascos IV de polietileno (PE), tereftalato de polietilén glicol modificado y equipos de perfusión de PVC con plastificante (bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP) o tris(2-etilhexil) trimelitato (TOTM)), PE y con membranas de filtro (tamaño del poro: 0,2-1,2 µm) de polietersulfona, fluoruro de polivinilideno o ésteres mixtos de celulosa.

9. Mezclar la solución invirtiéndola suavemente. No agitar la bolsa. No exponer a la luz solar directa.
10. Inspeccionar visualmente la bolsa de perfusión para detectar partículas en suspensión o cambio de color antes de usarla. La solución reconstituida debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro y sin partículas visibles. No usar la bolsa de perfusión si se observan partículas en suspensión o cambio de color.
11. Desechar todo lo que quede sin usar en los viales monodosis.

Administración

12. Administrar la perfusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa. No administrar en forma de perfusión rápida o bolo intravenoso.

No se han observado incompatibilidades con dispositivos cerrados de transferencia de fármacos de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), acrílico, carbón activado, etileno propileno dieno monómero, ABS metacrilato, policarbonato, poliisopreno, polioximetileno, PP, silicona, acero inoxidable, elastómero termoplástico para solución reconstituida.

13. No administrar simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
14. Durante la administración se recomienda utilizar filtros en línea o filtros de jeringa (tamaño del poro: 0,2-1,2 μm , materiales recomendados: polietersulfona, fluoruro de polivinilideno, ésteres mixtos de celulosa).

Eliminación

Padcev es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para enfortumab vedotina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre leucopenia, infecciones fúngicas e infecciones del tracto urinario procedentes de ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas, incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva y una reexposición positiva (para la leucopenia), el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de relación causal entre enfortumab vedotina y la leucopenia, las infecciones fúngicas y las infecciones del tracto urinario. La información de producto de los medicamentos que contienen enfortumab vedotina se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para enfortumab vedotina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) enfortumab vedotina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.