

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

PROSPECTO para PRESCRIBIR

PADCEV**Enfortumab vedotina 20 mg y 30 mg****Liofilizado para concentrado para solución para perfusión solución – vía IV**

Industria Alemana

VENTA BAJO RECETA **SIMPLE****ADVERTENCIA: REACCIONES SERIAS DE LA PIEL**

- PADCEV[®] puede provocar reacciones adversas cutáneas severas y fatales, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), que ocurrieron predominantemente durante el primer ciclo de tratamiento, pero que pueden ocurrir más tarde.

- Vigilar de cerca a los pacientes por reacciones cutáneas

- Discontinuar inmediatamente PADCEV en pacientes con sospecha de SSJ o NET o reacciones cutáneas severas y considerar la derivación para atención especializada

- Discontinuar permanentemente PADCEV en pacientes con SSJ o NET confirmados; o reacciones cutáneas Grado 4 o Grado 3 recurrentes [ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de **PADCEV 20 mg** con **liofilizado para concentrado para solución para perfusión** contiene:

Enfortumab vedotina 20 mg

Excipientes: histidina; histidina **clorhidrato** monohidrato ; trehalosa dihidrato y polisorbato 20; **c.s.**

Cada frasco ampolla de **PADCEV 30 mg** con **liofilizado para concentrado para solución para perfusión** contiene:

Enfortumab vedotina 30 mg

Excipientes: histidina ; histidina **clorhidrato** monohidrato; trehalosa dihidrato y polisorbato 20; **c.s.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

PADCEV (enfortumab vedotina) 20 mg y 30 mg se suministra en forma de ~~polve~~ liofilizado estéril, sin preservantes, de color blanco a blancuzco en frascos ampolla de dosis única para reconstitución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Agente antineoplásico.

Clasificación ATC: ~~L01XC36~~ **L01FX13**

Clasificación terapéutica: Otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpos-fármacos.

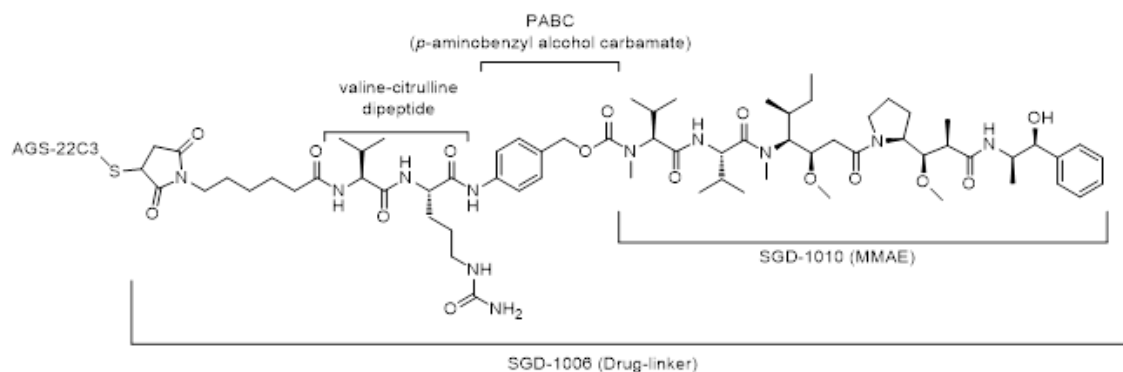
INDICACIONES

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg****Figura 1. Fórmula estructural**

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

PADCEV (enfortumab vedotina) para inyección se suministra como un liofilizado estéril, sin preservantes, de color blanco a blancuzco en frasco(s) ampolla de dosis única para uso intravenoso. PADCEV se suministra en frasco(s) ampolla de 20 mg y 30 mg y requiere reconstitución con agua estéril para inyección, (2,3 mL y 3,3 mL, respectivamente) para obtener una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla clara con una concentración final de 10 mg/mL [*consultar Posología y Modo de Administración*]. Después de la reconstitución, cada frasco ampolla permite la extracción de 2 mL (20 mg) y 3 mL (30 mg). Cada mL de solución reconstituida contiene 10 mg de enfortumab vedotina, histidina (1,4 mg), hidrocloreto de histidina monohidrato (2,31 mg), polisorbato 20 (0,2 mg) y trehalosa dihidrato (55 mg) con un pH de 6,0.

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

En un análisis de exposición-respuesta, una mayor exposición a enfortumab vedotina se asoció con una mayor incidencia de algunas reacciones adversas (por ej., neuropatía periférica Grado ≥ 2 , hiperglicemia Grado ≥ 3). La relación exposición- respuesta para eficacia no ha sido caracterizada completamente.

Electrofisiología cardíaca

A la dosis recomendada, PADCEV no presentó gran prolongación del intervalo QTc (>20 ms).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg****Farmacocinética**

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

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

Tabla 1. Parámetros de exposición de ADC y MMAE no conjugada después del primer ciclo de tratamiento de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina los días 1, 8 y 15

	ADC Media (\pm SD)	MMAE no conjugada Media (\pm SD)
$C_{\text{máx}}$	28 (6,1) $\mu\text{g/mL}$	5,5 (3,0) ng/mL
$\text{AUC}_{0-28\text{d}}$	110 (26) $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$	85 (50) $\text{ng}\cdot\text{d/mL}$
$C_{\text{mín},0-28\text{d}}$	0,31 (0,18) $\mu\text{g/mL}$	0,81 (0,88) ng/mL

$C_{\text{máx}}$ = concentración máxima, $\text{AUC}_{0-28\text{d}}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta los 28 días, $C_{\text{mín},0-28\text{d}}$ = concentración pre-dosis en el día 28.

Distribución

La media del volumen estado-estable estimado de distribución de ADC fue 12,8 litros después de la administración de enfortumab vedotina. La unión de MMAE a las proteínas plasmáticas varió desde 68% a 82%, *in vitro*.

Eliminación

ADC y MMAE mostraron disminuciones multiexponenciales con una vida media de eliminación de 3,6 días y 2,6 días, respectivamente. La media de depuración (CL) de enfortumab vedotina y MMAE no conjugada en pacientes fue 0,11 L/h y 2,11 L/h, respectivamente. La eliminación de MMAE pareció estar limitada por su tasa de liberación desde enfortumab vedotina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg*****Metabolismo***

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

Enfortumab vedotina libera MMAE a través de escisión proteolítica y MMAE se metaboliza principalmente por CYP3A4 *in vitro*.

Excreción

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

Poblaciones específicas

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

Disfunción hepática

Basado en análisis farmacocinético de población, hubo un aumento de 37% en el AUC_{0-28d} en la exposición de MMAE no conjugada observada en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 × ULN y cualquier valor de AST, o bilirrubina total ≤ULN y AST >ULN, n=65) comparado con función hepática normal. Enfortumab vedotina solo se ha estudiado en un número limitado de pacientes con disfunción hepática moderada y no se ha evaluado en pacientes con disfunción hepática severa. Se desconoce el efecto de la disfunción hepática moderada o severa (bilirrubina total >1,5 x ULN y cualquier valor de AST) o del trasplante hepático en la farmacocinética de ADC o MMAE no conjugada.

Disfunción renal

La farmacocinética de enfortumab vedotina y de MMAE no conjugada se evaluaron después de la administración de 1,25 mg/kg de enfortumab vedotina a pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina (CrCL) >60–90 mL/min; n=272), moderada (CrCL 30–60 mL/min; n=315) y severa (CrCL <30 mL/min; n=25). No se observaron diferencias significativas en la exposición (AUC) de ADC y MMAE en pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa comparado con pacientes con función renal normal. Se desconoce el efecto de la enfermedad renal terminal, con o sin diálisis, en la farmacocinética de ADC o MMAE no conjugada.

Estudios de interacción medicamentosa

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg***Predicciones de modelo farmacocinético basados en fisiología (PBPK):*

Inhibidor Dual de P-gp y potente de CYP3A4: se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina con ketoconazol (un inhibidor dual de P-gp y potente de CYP3A4) aumente la $C_{m\acute{a}x}$ de MMAE no conjugada en 15% y el AUC en 38%.

Inductor Dual de P-gp y potente de CYP3A4: se prevé que el uso concomitante de enfortumab vedotina con rifampicina (un inductor dual de P-gp y potente de CYP3A4) disminuya la $C_{m\acute{a}x}$ de MMAE no conjugada en 28% y el AUC en 53%.

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

Estudios In Vitro

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

TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA**Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

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

El MMAE fue genotóxico en el estudio de micronúcleos en médula ósea de ratas a través de un mecanismo aneugénico. Este efecto es consistente con el efecto farmacológico de MMAE como un agente disruptor de microtúbulos. MMAE no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana reversa (prueba de Ames) o en el ensayo de mutación directa del linfoma de ratón L5178Y.

No se han realizado estudios de fertilidad con enfortumab vedotina o MMAE. Sin embargo, los resultados de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas indican el potencial de enfortumab vedotina para afectar la función reproductiva y fertilidad en el hombre.

En estudios de toxicología con dosis repetidas realizados en ratas por hasta 13 semanas, las dosis ≥ 2 mg/kg de enfortumab vedotina (en exposiciones similares a las exposiciones en dosis recomendadas en humanos) causaron disminuciones en el peso de los testículos y el epidídimo, degeneración de los túbulos seminíferos, depleción de espermátide/espermatozoides en los testículos y detritos celulares, granuloma espermático e hipospermia/espermátides anormales en el epidídimo. Los hallazgos en testículos y epidídimo no se revirtieron al final del período de recuperación.

ESTUDIOS CLÍNICOS**Cáncer urotelial metastásico**

Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico previamente tratado

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg****EV-301**

La eficacia de PADCEV se evaluó en el estudio EV-301, un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico que reclutó 608 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Los pacientes se randomizaron 1:1 para recibir PADCEV 1,25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días o una quimioterapia elegida por el investigador. La aleatorización se estratificó ECOG PS (0 vs 1), región del mundo (Europa occidental vs EEUU vs resto del mundo) y presencia de metástasis hepáticas.

Se excluyeron pacientes si tenían metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), neuropatía sensorial o motora en curso Grado ≥ 2 , o diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados.

La mediana de edad fue 68 años (rango: 30 a 88 años) y 77% eran hombres. Los datos demográficos raciales se informaron como caucásicos (52%), asiáticos (32%), negros (0,7%), nativos de Hawái u otras islas del Pacífico (0.2%) o no reportado (15%). Nueve por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. Todos los pacientes tenían un performance status Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (40%) o 1 (60%) en el estado basal. Treinta y cuatro por ciento de los pacientes tenían tumores localizados en el tracto superior, que incluyeron pelvis renal y ureter. Ochenta por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo 31% con metástasis hepáticas. Setenta y seis por ciento de los pacientes tenían histología de carcinoma de células transicionales (TCC) puro; 14% tenían TCC con otras variantes histológicas; y 10% tenían otras histologías tumorales, incluyendo adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. La mediana del número de terapias previas fue 2 (rango 1 a ≥ 3). Sesenta y tres por ciento de los pacientes recibieron regímenes previos basados en cisplatino, 26% recibieron regímenes previos basados en carboplatino y un 11% adicional recibió tanto regímenes basados en cisplatino como en carboplatino. Los pacientes del grupo control recibieron docetaxel (38%), paclitaxel (36%) o vinflunina (25%).

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron sobrevida global (overall survival, OS), sobrevida libre de progresión (progression free survival, PFS) y tasa de respuesta global (overall response rate, ORR), evaluadas por el investigador usando RECIST v. 1.1. Los resultados de eficacia fueron consistentes a través de todos los subgrupos de pacientes estratificados.

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

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio EV-301

Objetivo	PADCEV n=301	Quimioterapia n=307
Sobrevida global¹		
Número (%) de pacientes con eventos	134 (44,5)	167 (54,4)

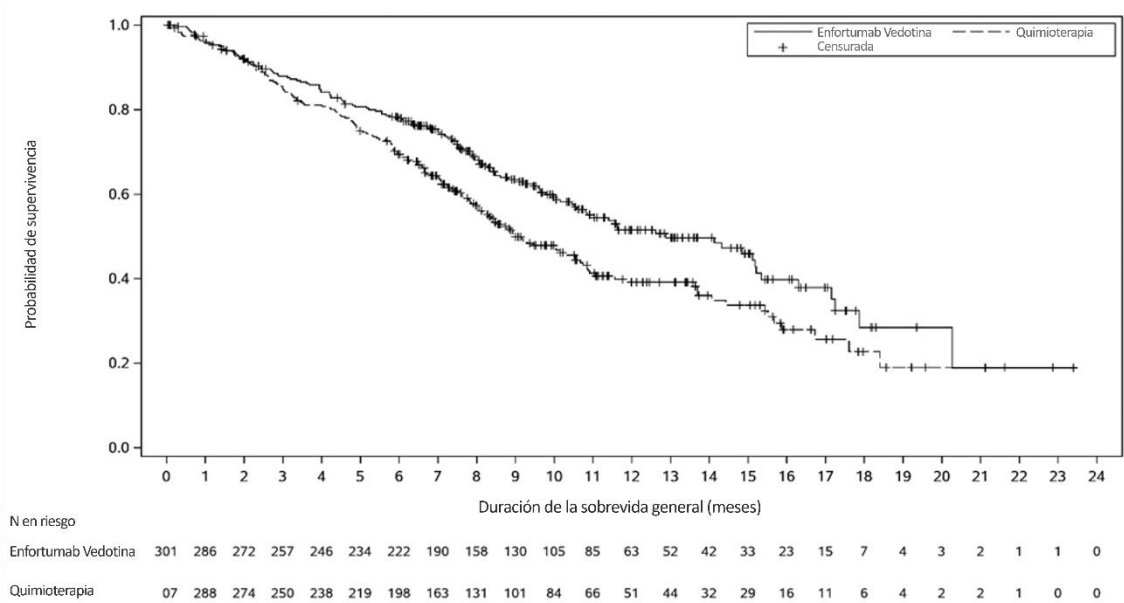
FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

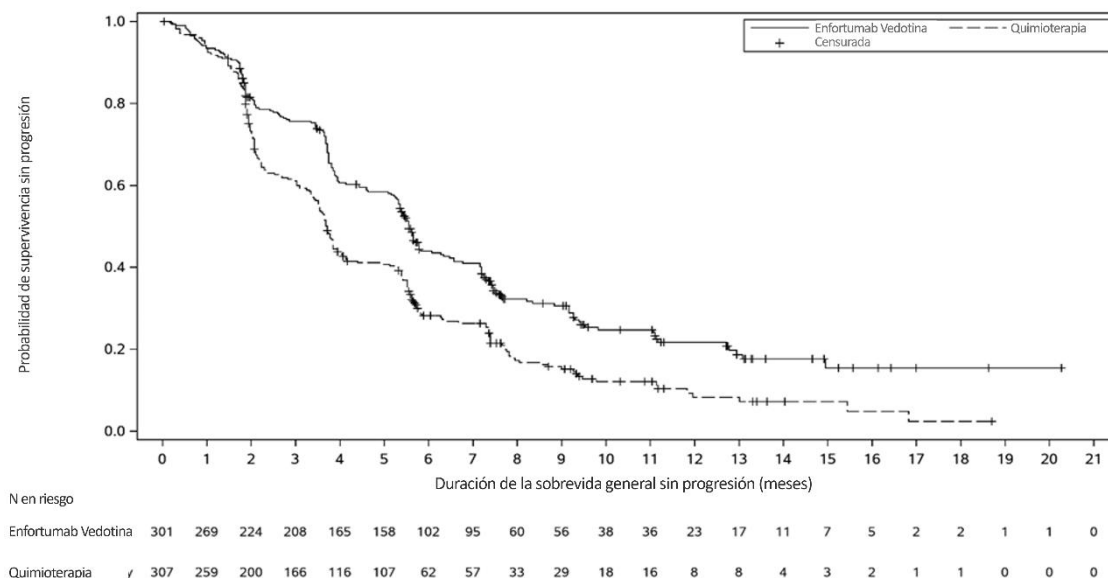
PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg

Mediana en meses (IC del 95%)	12,9 (10,6; 15,2)	9 (8,1; 10,7)
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,70 (0,56; 0,89)	
Valor p	0,0014	
Sobrevida libre de progresión ¹		
Número (%) de pacientes con eventos	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana en meses (IC del 95%)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,62 (0,51; 0,75)	
Valor p	<0,001	
Tasa de respuesta global (CR + PR) ²		
ORR (%) (IC del 95%)	40,6 (34,9; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valor p	<0,0001	
Tasa de respuesta completa (CR) (%)	4,9	2,7
Tasa de respuesta parcial (PR) (%)	35,8	15,2

¹ Basado en log-rank test. Los factores de estratificación fueron ECOG PS, región y presencia de metástasis hepáticas.

² Basado en Cochran-Mantel-Haenszel test. Los factores de estratificación fueron ECOG PS, región y presencia de metástasis hepáticas.



FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 mg****Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier para sobrevida global****Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier de sobrevida libre de progresión*****EV-201, Cohorte 1***

La eficacia de PADCEV® también se investigó en la Cohorte 1 del estudio EV-201, un estudio de grupo único, multi-cohorte, multicéntrico que reclutó 125 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Se excluyó pacientes si tenían metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC); neuropatía sensorial o motora en curso Grado ≥ 2 ; insuficiencia cardíaca; o diabetes no controlada, definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados.

PADCEV® se administró en una dosis de 1,25 mg/kg como **perfusión** intravenosa (i.v.) los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mediana de edad fue 69 años (rango: 40 a 84 años) y 70% eran hombres. Los datos demográficos raciales se reportaron como caucásicos (85%), asiáticos (9%), negros (2%), otros (0.8%) o no reportado (4%). Cuatro por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. Todos los pacientes tenían un performance status del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (32%) o 1 (68%). Noventa por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluyendo 40% con metástasis hepáticas. Aproximadamente dos tercios (67%) de los pacientes tenían histología de carcinoma de células transicionales (TCC) puro; 33% tenía TCC con otras variantes histológicas. La mediana del número de terapias sistémicas previas fue 3 (rango: 1 a 6). Sesenta y seis por

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

ciento de los pacientes recibieron regímenes basados en cisplatino previamente, 26% recibieron regímenes basados en carboplatino previamente y un 8% adicional recibieron tanto regímenes basados tanto en cisplatino como en carboplatino.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada y duración de la respuesta (duration of response, DOR), evaluadas por una revisión central independiente ciego (blinded independent central review, BICR) usando RECIST, v. 1.1.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia en la cohorte 1 del estudio EV-201 (evaluación BICR)

Objetivo	PADCEV n = 125
ORR confirmada (IC 95%)	44% (35,1, 53,2)
Tasa de respuesta completa (CR)	12%
Tasa de respuesta parcial (PR)	32%
Mediana ¹ de duración de respuesta, meses (IC del 95%)	7,6 (6,3; NE)

NE = no estimable

¹Basado en pacientes (n = 55) con una respuesta por BICR.

Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no elegibles para cisplatino

La eficacia de PADCEV también se evaluó en la cohorte 2 del estudio EV-201, un estudio de grupo único, multi-cohorte, multicéntrico en 89 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y que no fueron elegibles para cisplatino y no recibieron platino en el ambiente de localmente avanzado o metastásico. Se excluyeron pacientes si tenían metástasis activas en SNC, neuropatía sensorial o motora en curso Grado ≥ 2 , insuficiencia cardíaca o diabetes no controlada definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados.

PADCEV se administró en una dosis de 1,25 mg/kg, como **perfusión** intravenosa (i.v.) los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mediana de edad fue 75 años (rango: 49 a 90 años), 74% eran hombres. Los datos demográficos raciales se reportaron como caucásicos (70%), asiáticos (22%) o no reportado (8%). Uno por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. Los pacientes tenían un performance status ECOG en el estado basal de 0 (42%), 1 (46%) y 2 (12%). Cuarenta y tres por ciento de los pacientes tenían tumores localizados en el tracto superior,

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

que incluyeron pelvis renal y uréter. Setenta y nueve por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales y 24% tenían metástasis hepáticas.

Las razones para no elegibilidad de cisplatino incluyeron: 66% con una depuración de creatinina basal de 30-59 mL/min, 7% con ECOG PS de 2, 15% con pérdida de audición Grado 2 o mayor y 12% con más de un criterio de no elegibilidad para cisplatino. Setenta por ciento de los pacientes tenían histología de TCC; 13% tenían TCC con diferenciación escamosa y 17% tenían TCC con otras variantes histológicas.

La mediana del número de terapias sistémicas previas fue 1 (rango: 1 a 4).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Resultados de eficacia en la cohorte 2 del estudio EV-201 (evaluación BICR)

Objetivo	PADCEV N=89
ORR (IC del 95%)	51% (39,8; 61,3)
Tasa de respuesta completa (CR)	22%
Tasa de respuesta parcial (PR)	28%
Mediana ¹ de duración de respuesta, meses (IC del 95%)	13,8 (6,4; NE)

NE = no estimable

¹basado en pacientes (n=45) con una respuesta por BICR

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**Dosis recomendada**

La dosis recomendada de PADCEV es 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para pacientes ≥ 100 kg) administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

Tabla 5. Modificaciones de dosis

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de dosis*
Reacciones cutáneas	Sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o	Suspender inmediatamente, consultar un especialista para confirmar el diagnóstico. Si no es

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

<i>[ver cuadro de advertencia, Advertencias y Precauciones]</i>	necrólisis epidérmica tóxica (NET).	SSJ/NET, ver reacciones cutáneas Grado 3.
	Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmada; reacciones cutáneas Grado 4 o Grado 3 recurrentes.	Discontinuar permanentemente.
	Reacciones cutáneas Grado 3 (severa).	Suspender hasta Grado ≤ 1 , luego reiniciar tratamiento con el mismo nivel de dosis, o considerar reducción de dosis en un nivel de dosis
Hiperglicemia <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i>	Glicemia >250 mg/dL	Suspender hasta que la glucosa elevada en sangre ha mejorado a ≤ 250 mg/dL, luego reiniciar tratamiento con el mismo nivel de dosis.
Neumonitis <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i>	Grado 2	Suspender hasta Grado ≤ 1 , para neumonitis persistente o recurrente Grado 2, considerar reducción de dosis en un nivel de dosis.
	Grado ≥ 3	Discontinuar permanentemente..
Neuropatía periférica <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i>	Grado 2	Suspender hasta Grado ≤ 1 y luego reiniciar tratamiento con el mismo nivel de dosis (si es primera ocurrencia). Para una recurrencia, suspender hasta Grado ≤ 1 y luego reiniciar tratamiento reducido en un nivel de dosis.
	Grado ≥ 3	Discontinuar permanentemente.
Otra toxicidad no hematológica	Grado 3	Suspender hasta Grado ≤ 1 , luego reiniciar tratamiento en el mismo nivel de dosis, o considerar

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

<i>[ver Reacciones Adversas]</i>		reducción de dosis en un nivel de dosis.
	Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Toxicidad hematológica <i>[ver Reacciones Adversas]</i>	Trombocitopenia Grado 3 o Grado 2	Suspender hasta Grado ≤ 1 , luego reiniciar tratamiento en el mismo nivel de dosis o considerar reducción de dosis en un nivel de dosis.
	Grado 4	Suspender hasta Grado ≤ 1 , luego reducir la dosis en un nivel de dosis o discontinuar tratamiento.

*Grado 1 es leve, Grado 2 es moderado, Grado 3 es severo, Grado 4 es potencialmente fatal.

Tabla 6. Esquema recomendado para reducción de dosis

	Nivel de dosis
Dosis de inicio	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

Instrucciones para preparación y administración

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

Antes de la administración, el frasco ampolla de PADCEV se reconstituye con agua estéril para inyección (SWFI). La solución reconstituida posteriormente se diluye en una bolsa para **perfusión** intravenosa que contenga dextrosa al 5% para inyección, cloruro de sodio al 0,9% para inyección, o solución Ringer lactato para inyección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg***Reconstitución en frasco(s) ampolla de dosis única*

1. Seguir los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiadas de medicamentos oncológicos.
2. Use una técnica aséptica apropiada para reconstitución y preparación de soluciones de dosificación.
3. Calcular la dosis recomendada basada en el peso del paciente para determinar el número y concentración (20 mg o 30 mg) de frasco(s) ampolla necesarios.
4. Reconstituir cada frasco ampolla como se indica a continuación, si es posible, dirigir el flujo de SWFI junto a las paredes del frasco ampolla y no directamente sobre el liofilizado:
 - a. frasco ampolla de 20 mg: agregar 2,3 mL de SWFI obteniendo 10 mg/mL de PADCEV
 - b. frasco ampolla de 30 mg: agregar 3,3 mL de SWFI, obteniendo 10 mg/mL de PADCEV
5. Girar lentamente cada frasco ampolla hasta que el contenido se disuelva completamente. Permitir que el(los) frasco(s) ampolla reconstituido(s) reposen por al menos 1 minuto hasta que ya no haya burbujas. **NO AGITAR EL FRASCO AMPOLLA.** No exponer a luz solar directa.
6. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución reconstituida debe ser transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo claro y libre de partículas visibles. Desechar cualquier frasco ampolla con partículas visibles o decoloración.
7. Basado en la cantidad de dosis calculada, la solución reconstituida desde el (los) frasco(s) ampolla debe ser agregada a la bolsa de **perfusión** de inmediato. Este producto no contiene preservantes. Si no se usa de inmediato, los frasco(s) ampolla reconstituidos pueden almacenarse por hasta 24 horas refrigerados de 2 °C a 8 °C. **NO CONGELAR.** Desechar los frasco(s) ampolla no utilizados con solución reconstituida que se hayan excedido del tiempo de almacenamiento recomendado.

*Dilución en bolsa de **perfusión***

8. Retirar la cantidad de dosis calculada de solución reconstituida desde el(los) frasco(s) ampolla y transferirla a una bolsa para **perfusión**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

9. Diluir PADCEV con dextrosa al 5% para inyección, cloruro de sodio al 0,9% para inyección o solución Ringer lactato para inyección. El tamaño de la bolsa de perfusión debe permitir que se agregue suficiente diluyente para alcanzar una concentración final de 0,3 mg/mL a 4 mg/mL de PADCEV

10. Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. NO AGITAR LA BOLSA. No exponer a luz solar directa.

11. Inspeccionar visualmente la bolsa de perfusión para detectar cualquier material particulado o decoloración antes del uso. La solución reconstituida debe ser transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo claro y estar libre de partículas visibles. NO USAR la bolsa de perfusión si se observa material particulado o decoloración.

12. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en los frasco(s) ampolla de dosis única.

Administración

13. Administrar inmediatamente la perfusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa.

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

NO administrar PADCEV como pulso o bolo intravenoso.

NO mezclar PADCEV con, o administrar como una perfusión con, otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

NO administrar la droga a pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**Reacciones cutáneas**

Reacciones adversas cutáneas severas, incluidos casos fatales de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) ocurrieron en pacientes tratados con PADCEV SSJ y NET ocurrieron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero pueden ocurrir después.

Reacciones cutáneas ocurrieron en 55% de 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos. Veintitrés por ciento (23%) de los pacientes tenían rash maculo-papular y 33% tenían prurito. Reacciones cutáneas Grado 3 - 4 ocurrieron en 13% de los pacientes, incluyendo rash maculo-papular, rash eritematoso, rash o erupción medicamentosa, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE), dermatitis bulosa, dermatitis exfoliativa y eritrodisestesia palmo-plantar. En estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta el inicio de reacciones cutáneas severas fue 0,6 meses

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

(rango: 0,1 a 6,4). Entre los pacientes que presentaron una reacción cutánea que llevó a interrupción de dosis que luego reiniciaron PADCEV (n = 59), 24% de los pacientes que reiniciaron en la misma dosis y 16% de los pacientes que reiniciaron con una dosis reducida presentaron reacciones cutáneas severas recurrentes. Reacciones cutáneas llevaron a discontinuación de PADCEV en 2,6% de los pacientes [ver *Reacciones Adversas*].

Vigilar estrechamente a los pacientes durante todo el tratamiento para detectar reacciones cutáneas. Considerar antihistamínicos y corticoesteroides tópicos, si está clínicamente indicado.

Suspender PADCEV y referir a cuidado especializado por sospecha de síndrome de Stevens-Johnsons, necrólisis epidérmica tóxica o para reacciones cutáneas severas (Grado 3).

Discontinuar PADCEV permanentemente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnsons o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; o en reacciones cutáneas Grado 4 o Grado 3 o recurrentes [ver *Posología y Modo de Administración*].

Hiperglicemia

Hiperglicemia y cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos fatales, ocurrieron en pacientes con y sin diabetes mellitus preexistente tratados con PADCEV

Los pacientes con hemoglobina A1C basal $\geq 8\%$ fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos, 14% de los 680 pacientes tratados con PADCEV desarrollaron hiperglicemia; 7% de los pacientes desarrollaron hiperglicemia Grado 3-4. La incidencia de hiperglicemia Grado 3-4 aumentó consistentemente en pacientes con mayor índice de masa corporal y en pacientes con A1C basal más alta. Cinco por ciento (5%) de los pacientes requirieron inicio de terapia con insulina para el tratamiento de hiperglicemia. La mediana de tiempo al inicio de hiperglicemia fue 0,6 meses (rango: 0,1 a 20,3 meses). La hiperglicemia llevó a discontinuación de PADCEV en 0,6% de los pacientes [ver *Reacciones Adversas*].

Controlar de cerca los niveles de glucosa en sangre en \pm pacientes con, o en riesgo de, diabetes mellitus o hiperglicemia.

Si la glucosa en sangre está elevada (>250 mg/dL), suspender PADCEV [ver *Posología y Modo de Administración*].

Neumonitis

Neumonitis severa, potencialmente fatal o fatal ocurrió en pacientes tratados con PADCEV. En estudios clínicos, 3,1% de los 680 pacientes tratados con PADCEV tuvieron neumonitis de cualquier grado y 0,7% tuvo Grado 3-4. En estudios clínicos, la mediana de tiempo al inicio de neumonitis fue 2,9 meses (rango: 0,6 a 6 meses).

Vigilar a los pacientes por signos y síntomas indicativos de neumonitis, como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Evaluar y excluir causas infecciosas, neoplásicas y otras causas para tales signos y síntomas con investigaciones apropiadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Suspender PADCEV en pacientes que desarrollan neumonitis persistente o recurrente Grado 2, y considerar reducción de dosis. Discontinuar permanentemente PADCEV en todos los pacientes con neumonitis Grado 3 o 4 [ver *Posología y Modo de Administración*].

Neuropatía periférica

Neuropatía periférica ocurrió en 52% de los 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos incluyendo 39% con neuropatía sensorial, 7% con debilidad muscular y 6% con neuropatía motora; 4% presentaron reacciones Grado 3-4. Neuropatía periférica ocurrió en pacientes tratados con PADCEV con o sin neuropatía periférica preexistente. La mediana de tiempo al inicio de neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue 4,6 meses (rango: 0,1 a 15,8 meses). La neuropatía llevó a discontinuación de tratamiento en 5% de los pacientes [ver *Reacciones Adversas*].

Monitorear a los pacientes por síntomas nuevos o empeoramiento de neuropatía periférica y considerar interrupción o reducción de dosis de PADCEV cuando ocurra neuropatía periférica. Discontinuar permanentemente PADCEV en pacientes que desarrollan neuropatía periférica Grado ≥ 3 [ver *Posología y Modo de Administración*].

Trastornos oculares

Trastornos oculares se reportaron en 40% de los 384 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos en los que se realizaron exámenes oftalmológicos que estaban programados. La mayoría de estos eventos involucró la córnea e incluyeron eventos asociados con ojo seco, como queratitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, deficiencia de células madre del limbo y queratopatía.

Los síntomas de ojo seco ocurrieron en 34% de los pacientes y visión borrosa ocurrió en 13% de los pacientes durante el tratamiento con PADCEV®. La mediana de tiempo al inicio de trastornos oculares sintomáticos fue 1,6 meses (rango: 0 a 19,1 meses). Monitorear a los pacientes por trastornos oculares. Considerar lágrimas artificiales para profilaxis de ojo seco y evaluación oftalmológica si se presentan síntomas oculares o no se resuelven. Considerar tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos, si se indica después de un examen oftalmológico. Considerar interrupción de dosis o reducción de dosis de PADCEV para trastornos oculares sintomáticos.

Extravasación en el sitio de perfusión

Reacciones cutáneas y de tejidos blandos secundarias a extravasación se han observado después de la administración de PADCEV. De los 680 pacientes, 1,6% de los pacientes presentaron reacciones cutáneas y de tejidos blandos, incluyendo 0,3% que presentaron reacciones Grado 3-4). Las reacciones pueden ser tardías. Eritema, hinchazón, aumento de la temperatura y el dolor empeoraron hasta 2-7 días después de la extravasación y se resolvieron dentro de 1-4 semanas del pico. Dos pacientes (0,3%) desarrollaron reacciones de extravasación con celulitis, ampollas/vesículas o exfoliación secundarias. Asegurar un acceso venoso adecuado antes de iniciar PADCEV y monitorear por posible extravasación durante la administración. Si ocurre extravasación, detener la perfusión y monitorear por reacciones adversas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg****Toxicidad embriofetal**

Basado en el mecanismo de acción y hallazgos en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó toxicidad materna, letalidad embriofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas similares a las exposiciones clínicas con la dosis humana recomendada de 1,25 mg/kg

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Embarazo***Resumen de riesgos*

Basado en el mecanismo de acción y hallazgos en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*ver Farmacología Clínica*]. No existen datos en humanos sobre el uso de PADCEV en mujeres embarazadas que

permitan informar un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante la organogénesis causó toxicidad materna, letalidad embriofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas similares a las exposiciones con la dosis recomendada en humanos de 1,25 mg/kg (*ver Datos*). Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo para la población indicada.

Datos*Datos en animales*

En un estudio piloto de desarrollo embriofetal en ratas, la administración de enfortumab vedotina el día 6 y 13 de gestación durante el período de organogénesis resultó en una pérdida completa de la camada en todas las ratas preñadas con dosis materna tóxica de 5 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición con la dosis humana recomendada). Una dosis de 2 mg/kg (similar a la exposición a la dosis humana recomendada) causó toxicidad materna, letalidad embriofetal y malformaciones estructurales que incluyeron gastrosquisis, malrotación de las extremidades posteriores, ausencia de pata delantera, posición anómala de órganos internos y arco cervical fusionado. Además, se observaron alteraciones esqueléticas (esternones asimétricos, fusionados, osificados de manera incompleta y deformados, arco cervical deformado y osificación unilateral de los centros torácicos) y disminución del peso fetal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg****Lactancia***Resumen de riesgos*

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo*Pruebas de embarazo*

Verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de comenzar tratamiento con PADCEV [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Anticoncepción*Mujeres*

PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Uso en poblaciones específicas*]. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con PADCEV y por 2 meses después de la última dosis.

Hombres

Recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con PADCEV y por 4 meses después de la última dosis.

Infertilidad*Hombres*

Basado en hallazgos de estudios en animales, PADCEV puede perjudicar la fertilidad de los hombres [ver *Toxicología preclínica*].

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos, 440 (65%) tenían 65 años de edad o más y 168 (25%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes [ver *Farmacocinética*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg****Disfunción hepática**

Evitar el uso de PADCEV en pacientes con disfunción hepática moderada o severa (bilirrubina total $>1,5 \times \text{ULN}$ y cualquier valor de AST). PADCEV solo se ha evaluado en un número limitado de pacientes con disfunción hepática moderada ($n=3$) y no se ha evaluado en pacientes con disfunción hepática severa [ver *Farmacocinética*]. En otro ADC que contiene MMAE, la frecuencia de reacciones adversas Grado ≥ 3 y muertes fue mayor en pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C), comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de inicio cuando se administra PADCEV a pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total $1 \text{ a } 1,5 \times \text{ULN}$ y cualquier valor de AST o bilirrubina total $\leq \text{ULN}$ y AST $> \text{ULN}$).

Disfunción renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve (clearance de creatinina (CrCL) $>60\text{-}90 \text{ mL/min}$), moderada (CrCL $30\text{-}60 \text{ mL/min}$) o severa (CrCL $<30 \text{ mL/min}$) [ver *Farmacocinética*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del folleto:

- Reacciones cutáneas [ver *cuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones*]
- Hiperglicemia [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Neumonitis [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Neuropatía periférica [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Trastornos oculares [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Extravasación en el sitio de **perfusión** [ver *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en estudios clínicos

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

La población de seguridad agrupada que se describe en la sección *Advertencias y Precauciones* reflejan la exposición a PADCEV como un agente único en dosis de $1,25 \text{ mg/kg}$ en 680 pacientes en los estudios EV-301, EV-201, EV-101 y EV-102. Trastornos oculares reflejan 384 pacientes en los estudios EV-201, EV-101 y EV-102. Entre 680 pacientes que recibieron PADCEV 36% estuvieron expuestos por ≥ 6 meses y 9% estuvieron expuestos por ≥ 12 meses. En esta población agrupada, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), incluyendo anomalías de laboratorio, fueron: rash, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de glucosa, aumento de creatinina, fatiga, neuropatía periférica, disminución de linfocitos, alopecia, disminución del apetito, disminución de hemoglobina, diarrea, disminución de sodio, náuseas, prurito, disminución de fosfato, disgeusia, aumento de alanina aminotransferasa, anemia, disminución de albúmina,

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

disminución de neutrófilos, aumento de urato, aumento de lipasa, disminución de plaquetas, disminución de peso y piel seca.

Los datos descriptos en las siguientes secciones reflejan la exposición a PADCEV en un estudio abierto y aleatorizado (EV-301) y en la cohorte 1 y cohorte 2 de un estudio abierto, de grupo único de 2 cohortes (EV-201). Los pacientes recibieron PADCEV 1,25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico con tratamiento previo
EV-301

La seguridad de PADCEV se evaluó en el estudio EV-301, en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n=296) que recibieron al menos una dosis de PADCEV 1,25 mg/kg y que se trataron previamente con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y quimioterapia basada en platino [ver Estudios Clínicos]. No se realizaron exámenes oftalmológicos de rutina en el estudio EV-301. La mediana de duración de exposición a PADCEV fue 5 meses (rango: 0,5 a 19,4 meses).

Reacciones adversas serias ocurrieron en 47% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección del tracto urinario, lesión renal aguda (cada una 7%) y neumonía (5%). Ocurrieron eventos adversos fatales en 3% de los pacientes, incluyendo disfunción multiorgánica (1,0%), disfunción hepática, shock séptico, hiperglicemia, neumonitis y absceso pélvico (cada uno 0,3%).

Reacciones adversas que llevaron a discontinuación ocurrieron en 17% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que llevaron a discontinuación fueron neuropatía periférica (5%) y rash (4%).

Las reacciones adversas que llevaron a interrupción de dosis ocurrieron en 61% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 4\%$), que llevan a interrupción de dosis fueron neuropatía periférica (23%), rash (11%) y fatiga (9%).

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

La Tabla 7 resume las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) el estudio EV-301.

Tabla 7. Reacciones adversas ($\geq 15\%$) en pacientes tratados con PADCEV en el estudio EV-301

Reacción adversa	PADCEV n=296		Quimioterapia n=291	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash ¹	54	14	20	0,3

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Alopecia	47	0	38	0
Prurito	34	2	7	0
Piel seca	17	0	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ²	50	9	40	7
Pirexia ³	22	2	14	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ⁴	50	5	34	3
Disgeusia ⁵	26	0	8	0
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Apetito disminuido	41	5	27	2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ⁶	35	4	23	2
Náuseas	30	1	25	2
Estreñimiento	28	1	25	2
Dolor abdominal ⁷	20	1	14	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelítico ⁸	25	2	35	5
Trastornos oculares				
Ojo seco	24	0,7	6	0,3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	20	6	30	12
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario ¹⁰	17	6	13	3
Trastornos vasculares				
Hemorragia ¹¹	17	3	13	2
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	16	0,3	7	0

¹Incluye: ampolla, ampolla con sangre, conjuntivitis, dermatitis, dermatitis bulosa, erupción medicamentosa, eczema, eritema, eritema multiforme, rash exfoliativo, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, rash, rash eritematoso, rash macular, erupción maculo-papular, rash papular, rash prurítico, rash vesicular, irritación de la piel, exfoliación de la piel, estomatitis.

²Incluye: fatiga, astenia.

³Incluye: pirexia, hipertermia, hiperpirexia, aumento de temperatura corporal.

⁴Incluye: sensación de ardor, polineuropatía desmielinizante, disestesia, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

sensoriomotora periférica, parálisis del nervio peroneal, neuropatía sensorial periférica, alteración de la marcha, polineuropatía, pérdida sensorial.

⁵Incluye: disgeusia, ageusia, hipogeusia.

⁶Incluye: diarrea, colitis, enterocolitis.

⁷Incluye: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestia abdominal, dolor hepático, dolor a la palpación abdominal, dolor gastrointestinal.

⁸Incluye: mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, artritis, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor torácico musculoesquelético, dolor espinal, rigidez musculoesquelética, molestia musculoesquelética.

⁹Incluye: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, irritación ocular, queratitis, queratopatía, aumento del lagrimeo, disfunción de glándula de Meibomio, molestia ocular, queratitis puntiforme.

¹⁰Incluye: infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección enterocócica del tracto urinario, infección estreptocócica del tracto urinario, infección del tracto urinario por escherichia, pielonefritis aguda, pielonefritis por escherichia, infección micótica del tracto urinario, cistitis, infección estafilocócica del tracto urinario, infección por pseudomonas del tracto urinario.

¹¹Incluye: hematuria, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia del tumor, hemoptisis, hemorragia vaginal, hemorragia anal, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia uretral, hemorragia en el sitio de **perfusión**, hemorragia conjuntival, ascitis hemorrágica, hemorragia hemorroidal.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglicemia (10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), neumonitis (3%) y extravasación en el sitio de **perfusión** (0,7%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg****Tabla 8. Anomalías de laboratorio seleccionadas, reportadas en $\geq 15\%$ (Grados 2-4) o $\geq 5\%$ (Grado 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en el estudio EV-301**

Anomalía de laboratorio	PADCEV ¹		Quimioterapia ¹	
	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Linfocitos disminuidos	41	14	34	18
Hemoglobina disminuida	28	4	42	14
Neutrófilos disminuidos	27	12	25	17
Bioquímica				
Fosfato disminuido	39	8	24	6
Glucosa aumentada (sin ayuno)	33	9	27	6
Creatinina aumentada	18	2	13	0
Potasio disminuido	16	2	7	3
Lipasa aumentada	13	8	7	4
Sodio disminuido	8	8	5	5

¹El denominador empleado para calcular la tasa varió desde 262 a 287 basado en el número de pacientes con un valor basal y, al menos, un valor post- tratamiento.

Estudio EV-201, cohorte 1

La seguridad de PADCEV se evaluó en la cohorte 1 del estudio EV-201 en pacientes (n = 125) con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. [ver Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron PADCEV 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de duración de exposición a PADCEV fue 4,6 meses (rango: 0,5 -15,6).

Reacciones adversas serias ocurrieron en 46% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron infección del tracto urinario (6%), celulitis (5%), neutropenia febril (4%), diarrea (4%), sepsis (3%), lesión renal aguda (3%), disnea (3%) y rash (3%). Reacciones adversas fatales ocurrieron en 3,2% de los pacientes, incluyendo insuficiencia respiratoria aguda, neumonía por aspiración, trastorno cardíaco, sepsis y neumonitis (cada uno 0,8%).

Reacciones adversas que llevan a discontinuación ocurrieron en 16% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que llevó a discontinuación fue neuropatía periférica (6%).

Reacciones adversas que llevan a interrupción de dosis ocurrieron en 64% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a interrupción de dosis fueron neuropatía periférica (18%), rash (9%) y fatiga (6%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Reacciones adversas que llevan a reducción de dosis ocurrieron en 34% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducción de dosis fueron neuropatía periférica (12%), rash (6%) y fatiga (4%).

En la Tabla 9, se resumen las reacciones adversas de todos los grados y de grados 3-4 reportadas en pacientes en la cohorte 1 del estudio EV-201.

Tabla 9. Reacciones adversas reportadas en $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 1 del estudio EV-201

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

¹Incluye: astenia y fatiga.

²Incluye: hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, neuralgia, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía sensoriomotora periférica.

³Incluye: dermatitis acneiforme, dermatitis bulosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, rash exfoliativo, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, reacción de fotosensibilidad, rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, rash prurítico, rash vesicular, exfoliación cutánea, dermatitis de estasis, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE) y urticaria.

⁴Incluye: prurito y prurito generalizado.

⁵Incluye: colitis, diarrea y enterocolitis.

⁶Incluye: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, irritación ocular, queratitis, queratopatía, aumento del lagrimeo, deficiencia de células madre del limbo, disfunción de glándula de Meibomio, molestia ocular, queratitis puntiforme, disminución del tiempo de ruptura lagrimal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen herpes zoster (3%), neumonitis (2%) y extravasación en el sitio de **perfusión** (2%).

Tabla 10. Anomalías de laboratorio seleccionadas, reportadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 1 del estudio EV-201

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

¹El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio disponible basal y post-tratamiento para 121 o 122 pacientes.

²Incluye Grado 1 (potasio 3,0-3,5 mmol/L) - Grado 4.

Estudio EV-201, cohorte 2

La seguridad de PADCEV se evaluó en la cohorte 2 del estudio EV-201 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n = 89) que recibieron al menos una dosis de PADCEV 1,25 mg/kg y tenían tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y eran no elegibles para quimioterapia basada en cisplatino. La mediana de duración de exposición fue 5,98 meses (rango: 0,3 a 24,6 meses).

Reacciones adversas serias ocurrieron en 39% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron neumonía, sepsis y diarrea (cada uno 5%). Reacciones adversas fatales ocurrieron en 8% de los pacientes, incluyendo lesión renal aguda (2,2%), acidosis metabólica, sepsis, disfunción multiorgánica, neumonía y neumonitis (cada uno 1,1%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Reacciones adversas que llevan a discontinuación ocurrieron en 20% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$) que llevó a discontinuación fue neuropatía periférica (7%).

Reacciones adversas que llevan a interrupción de dosis ocurrieron en 60% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que llevaron a interrupción de

dosis fueron neuropatía periférica (19%), rash (9%), fatiga (8%), diarrea (5%), aumento de aspartato aminotransferasa (3%) e hiperglicemia (3%).

Reacciones adversas que llevan a reducción de dosis ocurrieron en 49% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que llevaron a reducción de dosis fueron neuropatía periférica (19%), rash (11%) y fatiga (7%).

La Tabla 11 resume las reacciones adversas de todos los grados y grados 3-4 reportadas en los pacientes de la cohorte 2 del estudio EV-201.

Tabla 11. Reacciones adversas $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 2 del estudio EV-201

Reacción adversa	PADCEV n=89	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Rash ¹	66	17
Alopecia	53	0
Prurito	35	3
Piel seca	19	1
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ²	58	8
Disgeusia ³	29	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	48	11
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Apetito disminuido	40	6
Hiperglicemia	16	9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	38	11

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ⁵	36	8
Náuseas	30	1
Exploraciones complementarias		
Disminución de peso	35	1
Trastornos oculares		
Ojo seco ⁶	30	0

¹Incluye: ampolla, conjuntivitis, dermatitis bulosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, eritema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, rash, rash eritematoso, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash vesicular, exfoliación cutánea, estomatitis.

²Incluye: polineuropatía desmielinizante, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, parálisis del nervio peroneal, neuropatía sensorial periférica.

³Incluye: disgeusia, ageusia, hipogeusia.

⁴Incluye: fatiga, astenia.

⁵Incluye: diarrea, colitis, enterocolitis.

⁶Incluye: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, irritación ocular, queratitis, queratopatía, aumento del lagrimeo, deficiencia de células madre del limbo, disfunción de glándula de Meibomio, molestia ocular, queratitis puntiforme, disminución del tiempo de ruptura lagrimal.

Reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen vómitos (13%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), aumento de lipasa (11%), alanino aminotransferasa elevada (10%), neumonitis (4%) y extravasación en el sitio de **perfusión** (1%).

Tabla 12. Anomalías de laboratorio seleccionadas, reportadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 2 del estudio EV-201

Anomalía de laboratorio	PADCEV n = 881	
	Grados 2-4¹ %	Grado 3-4¹ %
Hematología		
Linfocitos disminuidos	43	15
Hemoglobina disminuida	34	5
Neutrófilos disminuidos	20	9
Bioquímica		
Glucosa aumentada (sin ayuno)	36	13
Fosfato disminuido	25	7
Creatinina aumentada	23	3
Lipasa aumentada	18	11

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Urato aumentado	9	9
Potasio aumentado	8	6
Sodio disminuido	7	7

¹Basado en el número de pacientes con un valor basal y, al menos, un valor post-tratamiento.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso PADCEV post-aprobación de PADCEV. Dado que estas reacciones se reportan de manera voluntaria desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

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

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, incluyendo metodología del ensayo, manejo de la muestra, momento de la recolección de muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos de enfortumab vedotina puede ser errónea.

Después de la administración de PADCEV 1,25 mg/kg; 16/590 (2,7%) pacientes testaron positivo para anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra enfortumab vedotina en uno o más puntos de tiempo post-estado basal. Debido al número de pacientes con ATA contra enfortumab vedotina, no se pueden extraer conclusiones con respecto al potencial efecto de inmunogenicidad sobre eficacia, seguridad o farmacocinética.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**Efectos de otros fármacos sobre PADCEV*****Inhibidores duales de P-gp y potente de CYP3A4***

El uso concomitante con un inhibidor dual de P-gp y potente de CYP3A4 puede aumentar la exposición a MMAE no conjugado [ver *Farmacocinética*], lo que puede aumentar la incidencia o severidad de toxicidades de PADCEV. Monitorear de cerca a los pacientes por signos de toxicidad cuando PADCEV se administra concomitantemente con inhibidores duales de P-gp y potente de CYP3A4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a Laboratorio Tecnofarma al teléfono 225949201 ó a la dirección electrónica “www.tecnofarma.cl”.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comuníquese con: Laboratorio Tecnofarma al teléfono 225949201 ó a la dirección electrónica “www.tecnofarma.cl”.

CONSERVACIÓN:

Almacenar los frasco(s) ampolla de PADCEV refrigerados de 2 °C a 8 °C en su envase original. No congelar. No agitar.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

PRESENTACIÓN:

- Envase con X frasco(s) ampolla de dosis única de 20 mg
- Envase con X frasco(s) ampolla de dosis única de 30 mg

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Se les debe recomendar a los pacientes que lean el prospecto “Información para el Paciente”.

PADCEV® puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:

Reacciones cutáneas

Informar a los pacientes que han ocurrido reacciones cutáneas severas, entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, tras la administración de PADCEV®, principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero también pueden ocurrir más adelante. Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si desarrollan nuevas lesiones en diana, si sufren reacciones cutáneas que empeoran progresivamente, o si presentan ampollas o descamación de la piel serias [ver cuadro de advertencia y Advertencias y Precauciones].

Hiperglicemia

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hiperglicemia y cómo reconocer los síntomas asociados [ver Advertencias y precauciones].

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg***Neumonitis*

Aconseje a los pacientes que informen de inmediato síntomas respiratorios nuevos o que empeoren [ver *Advertencias y Precauciones*].

Neuropatía periférica

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

Trastornos oculares

Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si experimentan cambios en la visión [ver *Advertencias y Precauciones*]. Para prevenir o tratar el ojo seco, recomendar a los pacientes que usen sustitutos de lágrimas artificiales.

Extravasación en el sitio de perfusión

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

Toxicidad embriofetal

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con PADCEV y por 2 meses después de la última dosis. Recomendar a los hombres con parejas mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis ver *Uso en poblaciones específicas*].

Lactancia

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

Infertilidad

Informar a los hombres con potencial reproductivo que PADCEV puede perjudicar la fertilidad [ver *Uso en poblaciones específicas*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

**PADCEV LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN
PARA PERFUSIÓN 20 mg**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADO EN:

Baxter Oncology GmbH Kantstrasse 2, Halle/Westfalen, 33790, Alemania

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DE LA REFERENCIA: Julio 2021

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN LOCAL: Noviembre 2021