



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000021-22-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000021-22-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SEAGEN INC representada por MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto PADCEV/ Enfortumab Vedotina, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una NUEVA ENTIDAD deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4)

presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SEAGEN INC representada por MONTE VERDE S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PADCEV® y nombre genérico ENFORTUMAB VEDOTINA, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por MONTE VERDE S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2022-127283718-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-127284698-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-127285884-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000021-22-5

rl

Proyecto de Rótulo Primario (ETIQUETA)

PADCEV
ENFORTUMAB VEDOTINA 20 MG
Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía intravenosa

Almacenar los viales refrigerados de 2 °C a 8 °C en su envase original. No congelar. No agitar.

Titular: Seagen Inc.
Importado y distribuido por Monte Verde S.A.

Número de Lote:
Fecha de Vencimiento:

Proyecto de texto para Rotulo Primario (ETIQUETA)

PADCEV
ENFORTUMAB VEDOTINA 30 MG
Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía intravenosa

Almacenar los viales refrigerados de 2 °C a 8 °C en su envase original. No congelar. No agitar.

Titular: Seagen Inc.
Importado y distribuido por Monte Verde S.A.

Número de Lote:
Fecha de Vencimiento:

Proyecto de Rótulo Secundario (ESTUCHE)

PADCEV
ENFORTUMAB VEDOTINA 20 MG
Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía intravenosa

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 vial de dosis única de 20 mg

Composición

Cada vial de PADCEV con polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Enfortumab vedotina 20 mg

Excipientes: Histidina; L-Histidina clorhidrato monohidrato; Trehalosa dihidrato; Polisorbato 20 c.s.

Posología: Ver prospecto interno.

Administrar PADCEV únicamente como una infusión intravenosa.

CONSERVACIÓN:

Almacenar los viales refrigerados de 2 °C a 8 °C en su envase original. No congelar. No agitar.

Número de Lote:

Fecha de Vencimiento:

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Titular: Seagen Inc. 21823 30th Drive Southeast, Bothell, WA 98021, Estados Unidos de América.

Importado y distribuido en Argentina por: Monte Verde S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.

Directora Técnica: Marina Manzur, Farmacéutica.

Elaborado en: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2 33790 Halle/Westfalen, Alemania.

Acondicionamiento secundario en Monte Verde S.A.

Proyecto de texto para Rotulo Secundario (ESTUCHE)

PADCEV
ENFORTUMAB VEDOTINA 30 MG
Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía intravenosa

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 vial de dosis única de 30 mg

Composición

Cada vial de PADCEV con polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Enfortumab vedotina 30 mg

Excipientes: Histidina; L-Histidina clorhidrato monohidrato; Trehalosa dihidrato; Polisorbato 20 c.s.

Posología: Ver prospecto interno.

Administrar PADCEV únicamente como una infusión intravenosa.

CONSERVACIÓN:

Almacenar los viales refrigerados de 2 °C a 8 °C en su envase original. No congelar. No agitar

Número de Lote:

Fecha de Vencimiento:

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Titular: Seagen Inc. 21823 30th Drive Southeast, Bothell, WA 98021, Estados Unidos de América.

Importado y distribuido en Argentina por: Monte Verde S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.

Directora Técnica: Marina Manzur, Farmacéutica.

Elaborado en: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2 33790 Halle/Westfalen, Alemania.

Acondicionamiento secundario en Monte Verde S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS PADCEV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.25 11:08:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.25 11:08:57 -03:00

Proyecto de Prospecto

PADCEV
ENFORTUMAB VEDOTINA 20 MG y 30 MG
Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía intravenosa

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

ADVERTENCIA: REACCIONES SERIAS DE LA PIEL

- PADCEV puede provocar reacciones adversas cutáneas graves y mortales, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET), que se produjeron predominantemente durante el primer ciclo de tratamiento, pero que pueden ocurrir más tarde.
- Vigilar de cerca a los pacientes por reacciones cutáneas
- Detener inmediatamente la administración de PADCEV y considerar la derivación para atención especializada si sospecha de SSJ o NET o reacciones cutáneas graves
- Suspender permanentemente PADCEV en pacientes con SSJ o NET confirmados; o reacciones cutáneas de grado 4 o recurrentes de grado 3.

Composición

Cada vial de **PADCEV** con polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Enfortumab vedotina 20 mg

Excipientes: Histidina 2,80 mg; L-Histidina clorhidrato monohidrato 4,62 mg; Trehalosa dihidrato 110 mg y Polisorbato 20 0,40 mg.

Cada vial de **PADCEV** con polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Enfortumab vedotina 30 mg

Excipientes: Histidina 4,20 mg; L-Histidina clorhidrato monohidrato 6,93 mg; Trehalosa dihidrato 165 mg y Polisorbato 20 0,60 mg.

PADCEV (enfortumab vedotina) 20 mg y 30 mg se suministra en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino en viales de dosis única para reconstitución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Anticuerpo monoclonal.

Clasificación ATC: L01XC36

INDICACIONES

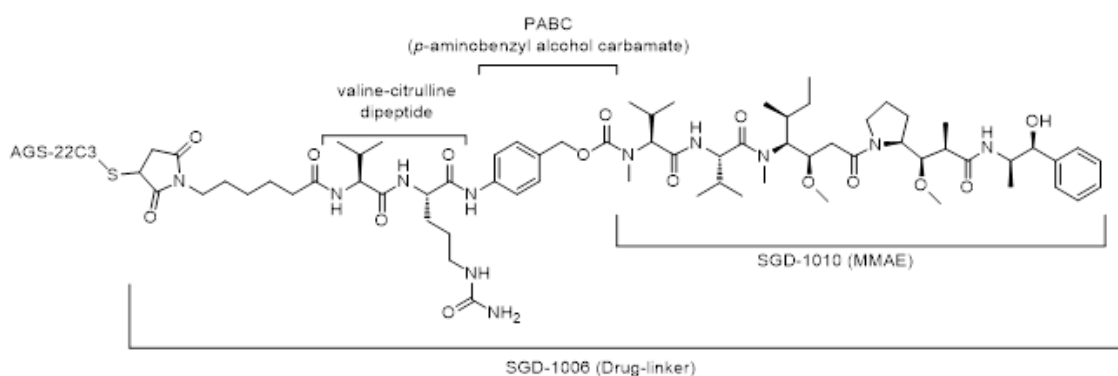
PADCEV está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (CUM) que:

- hayan recibido previamente un receptor de muerte programada 1 (PD-1) o un inhibidor del ligando de muerte programado 1 (PD-L1), y quimioterapia con platino, o
- son inelegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y hayan recibido previamente una o más líneas de tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

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

Figura 1. Fórmula estructural



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

PADCEV (enfortumab vedotina) inyectable se suministra en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blancuzco en viales de dosis única para administración por vía endovenosa. PADCEV se suministra en viales de 20 mg y 30 mg y debe reconstituirse con agua estéril para inyección, (2,3 mL y 3,3 mL, respectivamente) para obtener una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla clara con una concentración final de 10 mg/mL [consultar Posología y Modo de Administración]. Una vez reconstituidos, cada vial permite la extracción de 2 mL (20 mg) y 3 mL (30 mg). Cada mL de solución reconstituida contiene 10 mg de enfortumab vedotina, histidina (1,4 mg), 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 la formación de microtúbulos, unido al anticuerpo a través de un enlazador escindible de la proteasa. Los datos preclínicos sugieren que la actividad antineoplásica de enfortumab vedotina se debe a la unión del ADC con las células que expresan la nectina-4, seguida de la internalización del complejo ADC-nectina-4 y la liberación de MMAE por medio de la división proteolítica. La liberación de MMAE rompe la red de microtúbulos dentro de la célula, induce la detención del ciclo

celular y causa la muerte celular por apoptosis.

Farmacodinamia

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

Electrofisiología cardíaca

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

Farmacocinética

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

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

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

	ADC Media (\pm SD)	MMAE no conjugada Media (\pm SD)
$C_{m\acute{a}x}$	28 (6,1) $\mu\text{g/mL}$	5,5 (3,0) ng/mL
AUC_{0-28d}	110 (26) $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$	85 (50) $\text{ng}\cdot\text{d/mL}$
$C_{m\acute{i}n,0-28d}$	0,31 (0,18) $\mu\text{g/mL}$	0,81 (0,88) ng/mL

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima, AUC_{0-28d} = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta los 28 días, $C_{m\acute{i}n,0-28d}$ = concentración previa a la dosis en el día 28

Distribución

El volumen medio en estado estacionario estimado del ADC fue de 12,8 litros tras la administración de enfortumab vedotina. La unión de la MMAE a las proteínas plasmáticas estuvo en el intervalo de 68% a 82%, in vitro.

Eliminación

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

Metabolismo

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

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

Excreción

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

Poblaciones específicas

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

Deterioro hepático

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

Deterioro renal

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

Estudios de interacción medicamentosa

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

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

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

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

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

Estudios in vitro

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

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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

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

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer urotelial metastásico

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

La eficacia de PADCEV se evaluó en el estudio EV-301, un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico en el que se inscribieron 608 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria en una relación de 1:1 para recibir PADCEV 1,25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días o una quimioterapia elegida por el investigador. La aleatorización se estratificó según la escala de valoración (PS) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0 o 1), la región del mundo (Europa occidental o resto del mundo) y la presencia de metástasis hepáticas.

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

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

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la sobrevida general (overall survival, OS), la sobrevida sin progresión (progression free survival, PFS) y la tasa de respuesta general (overall response rate, ORR), evaluadas por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), v. 1.1. Los resultados de eficacia fueron uniformes entre 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

Criterio de valoración	PADCEV n=301	Quimioterapia n=307
Sobrevida general¹		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	134 (44,5)	167 (54,4)
Mediana en meses (IC del 95%)	12,9 (10,6; 15,2)	9 (8,1; 10,7)
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,70 (0,56; 0,89)	
Valor <i>p</i>	0,0014	
Sobrevida sin progresión¹		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	201 (66,8)	231 (75,2)
Mediana en meses (IC del 95%)	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,62 (0,51; 0,75)	
Valor <i>p</i> unilateral	<0,0001	
Tasa de respuesta general (CR + PR)²		
ORR (%) (IC del 95%)	40,6 (34,9; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
Valor <i>p</i>	<0,0001	

Tasa de respuesta completa (CR) (%)	4,9	2,7
Tasa de respuesta parcial (PR) (%)	35,8	15,2

¹Sobre la base de una prueba del orden logarítmico. Los factores de estratificación fueron la PS de ECOG, la región geográfica y la presencia de metástasis hepáticas.

²Sobre la base de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Los factores de estratificación fueron la PS de ECOG, la región geográfica y la presencia de metástasis hepáticas.

Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier para la sobrevida general

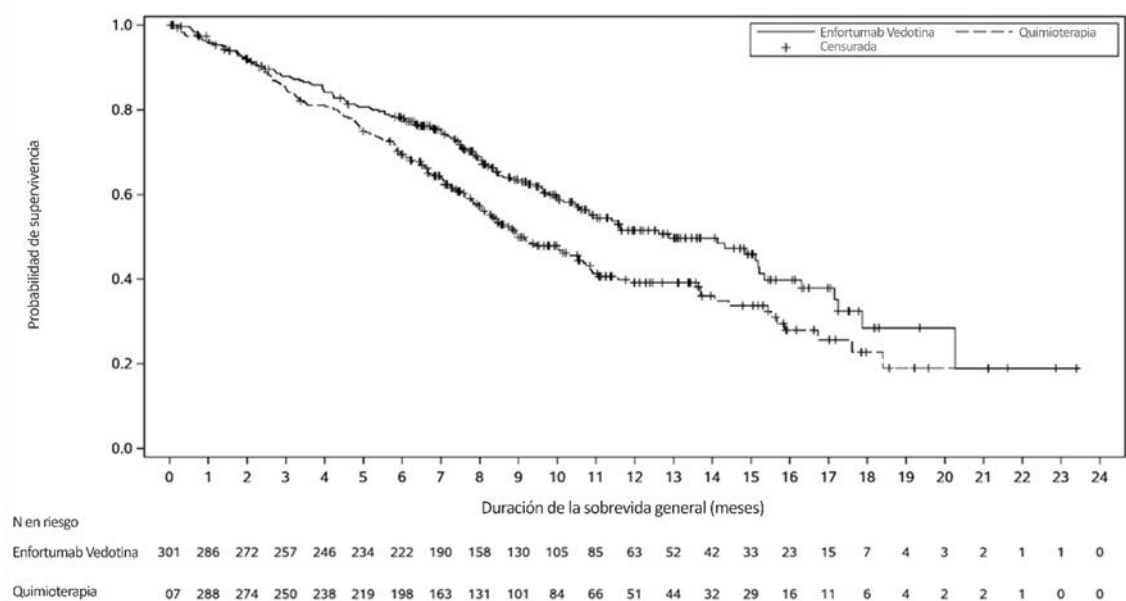
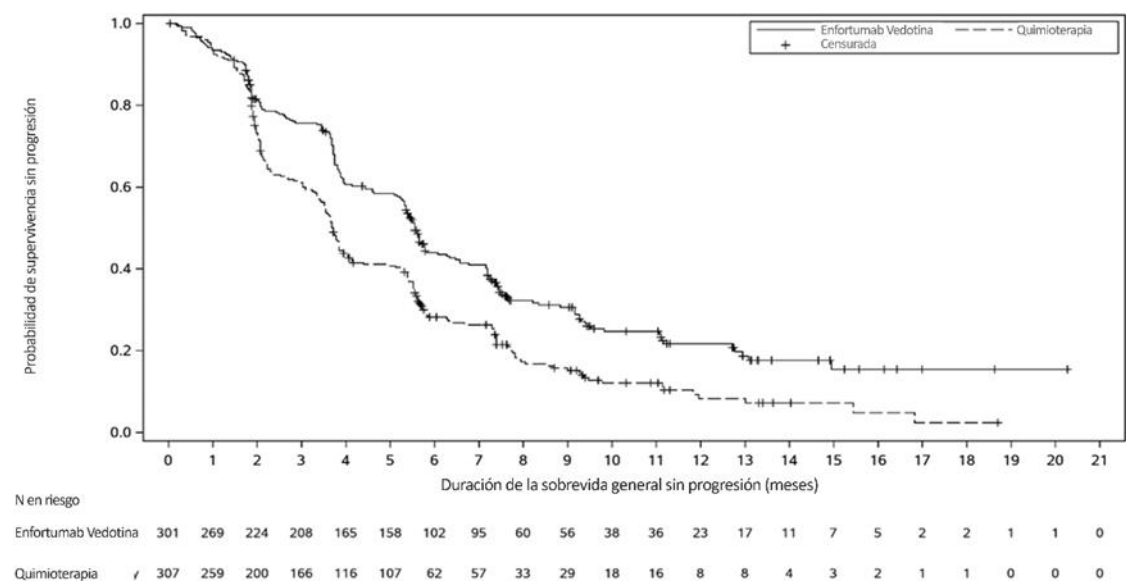


Figura 3. Gráfico de Kaplan Meier de sobrevida sin progresión



EV-201, Cohorte 1

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

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

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

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada y la duración de la respuesta (duration of response, DOR), evaluadas mediante una revisión central independiente cegada (blinded independent central review, BICR) según los criterios 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 mediante BICR)

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

NE = no estimable

¹Basado en los pacientes (n = 55) con una respuesta según la BICR.

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

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

Se administró PADCEV a una dosis de 1.25 mg/kg, como infusión por vía intravenosa (i.v.) los días 1,8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mediana de edad fue de 75 años (intervalo: 49 a 90 años), 74% de los pacientes eran hombres. Los datos demográficos raciales se informaron como pacientes caucásicos (70%), asiáticos (22%) o no informado (8%). El 1% de los pacientes fueron hispanos o latinos. Los pacientes tenían una escala de valoración inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (42%), 1 (46%) y 2 (12%). El 43% de los pacientes tenían tumores en el tracto superior, que incluye el área pélvica renal y la uretra. El 79% de los pacientes tenían metástasis viscerales, y el 24% tenía metástasis hepáticas.

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

El número medio de terapias sistémicas previas fue 1 (intervalo: 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 mediante BICR)

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

NE = no estimable

¹basado en los pacientes (n=45) con una respuesta según la 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 los pacientes de ≥ 100 kg) administrada en una infusión endovenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Tabla 5. Modificaciones de la dosis

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis*
Reacciones cutáneas <i>[consultar recuadro de advertencia, Advertencias y Precauciones]</i>	Sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET).	Suspender inmediatamente, consultar a un especialista para confirmar el diagnóstico. Si no es un SSJ/NET, consulte reacciones cutáneas de grado 3.
	Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes	Suspender el uso en forma permanente.
	Reacciones cutáneas grado 3 (grave)	Suspender hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o considerar reducir la dosis a un nivel de dosis menos
Hiperglucemia <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Glucemia >250 mg/dL	Suspender hasta que la glucemia elevada haya mejorado hasta ≤ 250 mg/dL, y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.
Neumonitis <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Grado 2	Suspender hasta grado ≤ 1 , para neumonitis de grado 2 persistente o recurrente, considerar reducir la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado ≥ 3	Suspender el uso en forma permanente.
Neuropatía periférica	Grado 2	Suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis (si es la primera ocurrencia). En caso de

<i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>		recurrencia, suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento a un nivel de dosis menos.
	Grado ≥ 3	Suspender el uso en forma permanente.
Otra toxicidad no hematológica <i>[consultar Reacciones Adversas]</i>	Grado 3	Suspender hasta el grado ≤ 1 , luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o considerar la reducción de la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado 4	Suspender el uso en forma permanente.
Toxicidad hematológica <i>[consultar Reacciones Adversas]</i>	Trombocitopenia de grado 3 o 2	Suspender hasta el grado ≤ 1 , y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o con un nivel de dosis menos.
	Grado 4	Suspender hasta el grado ≤ 1 , y luego reducir la dosis en un nivel de dosis o suspender el tratamiento en forma permanente.

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

Tabla 6. Pauta recomendada para la reducción de la dosis

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

Instrucciones para la preparación y la administración

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

Antes de la administración, el vial de PADCEV se reconstituye con agua estéril para inyección (SWFI). Luego, la solución reconstituida se diluye en una bolsa para infusión

endovenosa que contenga dextrosa al 5% para inyección, cloruro de sodio al 0.9% para inyección, o solución Ringer lactato para inyección.

Reconstitución en un vial de dosis única

1. Seguir los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiadas de medicamentos oncológicos.
2. Aplicar una técnica aséptica adecuada para la reconstitución y preparación de las soluciones a administrar.
3. Calcular la dosis recomendada sobre la base del peso del paciente para determinar la cantidad y la concentración (20 mg o 30 mg) de viales necesarios.
4. Reconstituir cada vial como se indica a continuación. De ser posible, el flujo de SWFI debe dirigirse a las paredes del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado:
 - a. vial de 20 mg: agregar 2,3 mL de SWFI para obtener 10 mg/mL de PADCEV.
 - b. vial de 30 mg: agregar 3,3 mL de SWFI, para obtener 10 mg/mL de PADCEV.
5. Girar lentamente cada vial hasta que el contenido se haya disuelto por completo. Permitir que el(los) vial(es) reconstituido(s) reposen durante al menos 1 minuto hasta que ya no haya burbujas. **NO AGITAR EL VIAL.** No exponer a la luz solar directa.
6. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución reconstituida debe ser transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo claro y estar libre de partículas visibles. Desechar todos los viales que tengan partículas visibles o decoloración.
7. Según la dosis calculada, agregar la solución reconstituida del (de los) vial(es) a la bolsa de infusión de inmediato. Este producto no contiene conservantes. Si no se lo(s) usa de inmediato, el(los) vial(es) reconstituidos pueden almacenarse por hasta 24 horas refrigerados de 2 °C a 8 °C. **NO CONGELAR.** Desechar los viales no utilizados con solución reconstituida que se hayan excedido del tiempo de almacenamiento recomendado.

Dilución en la bolsa de infusión

8. Retirar la dosis calculada de solución reconstituida del (de los) vial(es) y transferirla a una bolsa para infusión.
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 infusión debe permitir que se agregue suficiente diluyente para obtener una concentración final de 0,3 mg/mL a 4 mg/mL de PADCEV.
10. Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. **NO AGITAR LA BOLSA.** No exponer a la luz solar directa.
11. Inspeccionar visualmente la bolsa de infusión para detectar cualquier partícula 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 infusión si se observan partículas o decoloración.

12. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en los viales de dosis única.

Administración

13. Administrar inmediatamente la infusión durante 30 minutos mediante una vía endovenosa.

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

NO administrar PADCEV como pulso o bolo endovenoso.

NO mezclar PADCEV ni administrar como infusión con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

NO se han descrito hasta el momento.

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

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Reacciones cutáneas

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

Se informaron reacciones cutáneas en 55% de los 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos. El veintitrés por ciento (23%) de los pacientes presentó erupción maculopapular y el 33% presentó prurito. Ocurrieron reacciones cutáneas de grado 3 - 4 en el 13% de los pacientes, que incluyeron erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción o erupción medicamentosa, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE por sus siglas en inglés), dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa y eritrodisestesia palmoplantar. En los estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 6,4 meses). Entre los pacientes que presentaron una reacción cutánea que provocó la interrupción de la dosis y luego reiniciaron PADCEV (n = 59), el 24% de los pacientes que reiniciaron la administración con la misma dosis y el 16% de los pacientes que reiniciaron la administración con una dosis reducida presentaron reacciones cutáneas graves recurrentes. Las reacciones cutáneas provocaron la suspensión permanente de PADCEV en el 2,6% de los pacientes [*consultar Reacciones Adversas*].

Vigilar estrechamente a los pacientes durante todo el tratamiento para detectar reacciones cutáneas. Según esté clínicamente indicado, considerar antihistamínicos y corticoesteroides tópicos.

Suspender PADCEV y considerar una consulta con especialistas para las reacciones cutáneas graves (grado 3) o la sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

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

Hiperglucemia

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

Los pacientes con hemoglobina de base de A1C $\geq 8\%$ fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos, 14% de los 680 pacientes tratados con PADCEV desarrolló hiperglucemia; 7% de los pacientes desarrolló hiperglucemia de grado 3-4. La incidencia de hiperglucemia de grado 3 - 4 aumentó consistentemente en los pacientes con mayor índice de masa corporal y en los pacientes con una mayor A1C de base. El cinco por ciento (5%) de los pacientes requirieron el inicio de la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia. El tiempo medio hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 20,3 meses). La hiperglucemia provocó a la interrupción de PADCEV en el 0,6% de los pacientes [*consultar Reacciones Adversas*].

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

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

Neumonitis

Se produjo neumonitis grave, potencialmente mortal o mortal en los pacientes tratados con PADCEV. En los estudios clínicos, el 3,1% de los 680 pacientes tratados con PADCEV tuvieron neumonitis de cualquier grado y el 0,7% presentó neumonitis de grado 3-4. En los estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 2,9 meses (intervalo: de 0,6 a 6 meses).

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de neumonitis, como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se debe hacer una evaluación y excluir causas infecciosas, neoplásicas y de otra clase para dichos signos y síntomas mediante exploraciones complementarias adecuadas.

PADCEV se debe suspender en los pacientes que presenten neumonitis de grado 2 persistente o recurrente, y se debe considerar una reducción de la dosis. Suspender el uso de PADCEV de manera permanente en todos los pacientes que presenten neumonitis de grado 3 o 4 [*consultar Posología y Modo de Administración*].

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica, ocurrió en 52% de los 680 pacientes tratados con PADCEV en estudios clínicos incluyendo el 39% con neuropatía sensorial, el 7% con debilidad muscular y el 6% con neuropatía motora; 4% de ellos experimentaron reacciones graves de grado 3 - 4. La neuropatía periférica ocurrió en pacientes tratados con PADCEV con o sin neuropatía periférica preexistente. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica de grado ≥ 2 fue de 4,6 meses (intervalo: 0,1 a 15,8 meses). La neuropatía llevó a la suspensión del tratamiento en 5% de los pacientes [*consultar*

Reacciones Adversas].

Controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía periférica nueva o que empeore y considerar la interrupción o reducción de la dosis de PADCEV cuando ocurra neuropatía periférica. Suspender el uso de PADCEV de forma permanente en pacientes que desarrollen neuropatía periférica de grado >3 [consultar *Posología y Modo de Administración*].

Trastornos oculares

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

Los síntomas de ojo seco se produjeron en el 34% de los pacientes y la visión borrosa, en el 13% de los pacientes durante el tratamiento con PADCEV. La mediana de tiempo hasta la aparición de un trastorno ocular sintomático fue de 1,6 meses (intervalo: 0 a 19,1 meses). Controlar a los pacientes para detectar trastornos oculares. Considerar las lágrimas artificiales como tratamiento preventivo para los ojos secos y realizar una evaluación oftalmológica si se presentan síntomas oculares o si estos no se resolvieron. Considerar un tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos, si así se indica después de un examen oftalmológico. Considerar la interrupción o reducción de la dosis de PADCEV en caso de trastornos oculares sintomáticos.

Extravasación en el lugar de la infusión

Se observaron reacciones secundarias cutáneas y del tejido blando a la extravasación después de la administración de PADCEV. De los 680 pacientes, 1,6% experimentaron reacciones cutáneas y de tejidos blandos (incluido un 0,3% que experimentó reacciones de grado 3 – 4). Las reacciones pueden ser tardías. El eritema, la hinchazón, el aumento de la temperatura y el dolor empeoraron hasta 2-7 días tras la extravasación y se resolvieron dentro de las 1 - 4 semanas del pico. Dos pacientes (0,3%) desarrollaron reacciones de extravasación con celulitis, ampollas/vesículas o exfoliación secundarias. Garantizar un acceso venoso adecuado antes de iniciar la administración de PADCEV y controlar la posible extravasación durante la administración. Si se produce una extravasación, detener la infusión y controlar las reacciones adversas.

Toxicidad embriofetal

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad 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 eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 2 meses después de la última dosis. Recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis [consultar *Uso en Poblaciones Específicas y Mecanismo de Acción*].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consultar Mecanismo de Acción*]. No se cuenta con datos de estudios realizados en seres humanos sobre el uso de PADCEV en mujeres embarazadas que permitan informar sobre un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante la organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas similares a las exposiciones con la dosis recomendada para seres humanos de 1,25 mg/kg (*consultar Datos*). Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo subyacente de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en la población indicada.

Datos

Datos de estudios en animales

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

Lactancia

Resumen de riesgos

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

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

Anticoncepción

Mujeres

PADCEV puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada [*consultar Uso en poblaciones específicas*]. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción eficaz 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 eficaz durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

Deterioro hepático

Evitar el uso de PADCEV en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (bilirrubina total $>1,5 \times \text{ULN}$ y cualquier valor de AST). PADCEV solo se ha evaluado en una cantidad limitada de pacientes con deterioro hepático moderado ($n=3$) y no se ha evaluado en pacientes con deterioro hepático grave [*consultar Farmacocinética*]. En otro conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que contiene MMAE, la frecuencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 y las muertes fue mayor en los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C), en comparación con los pacientes con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra PADCEV a pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total de 1 a $1,5 \times \text{ULN}$ y cualquier valor de AST $< \text{ULN}$, o bilirrubina total $\leq \text{ULN}$ y AST $> \text{ULN}$).

Deterioro renal

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacciones cutáneas [*consultar recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones*]
- Hiperglucemia [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Neumonitis [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Neuropatía periférica [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Trastornos oculares [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Extravasación en el lugar de la infusión [*consultar Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden

compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada que se describe en la sección *Advertencias y Precauciones* reflejan la exposición a PADCEV como agente único en dosis de 1,25 mg/kg en 680 pacientes en los ensayos EV-301, EV-201, EV-101 y EV-102. Los trastornos oculares son reflejo de 384 pacientes de los estudios EV-201, EV-101 y EV-102. Entre los 680 pacientes que recibieron PADCEV, el 36% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 9% estuvo expuesto durante ≥ 12 meses. En esta población agrupada, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), incluidas anomalías de laboratorio, fueron: erupción, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la glucosa, aumento de la creatinina, fatiga, neuropatía periférica, disminución de los linfocitos, alopecia, disminución del apetito, disminución de la hemoglobina, diarrea, disminución del sodio, náuseas, prurito, disminución del fosfato, disgeusia, aumento de la alanina aminotransferasa, anemia, disminución de la albúmina, disminución de los neutrófilos, aumento del urato, aumento de la lipasa, disminución de las plaquetas, disminución del 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 la cohorte 2 de un estudio abierto, de grupo único y de 2 cohortes (EV-201). Los pacientes recibieron PADCEV en dosis de 1,25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado 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 habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y quimioterapia basada en platino [*consultar Estudios Clínicos*]. No se realizaron exámenes oftalmológicos de rutina en el estudio EV-301. La mediana de la duración de la exposición a PADCEV fue de 5 meses (intervalo: 0,5 a 19,4 meses). Ocurrieron reacciones adversas serias en el 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 en el 7%) y neumonía (5%). Ocurrieron eventos adversos mortales en el 3% de los pacientes, que incluyeron disfunción multiorgánica (1,0%), disfunción hepática, shock séptico, hiperglucemia, neumonitis y absceso pélvico (cada evento en el 0,3%).

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

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

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

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

Tabla 7. Reacciones adversas informadas en $\geq 15\%$ de los 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				
Erupción ¹	54	14	20	0,3
Alopecia	47	0	38	0
Prurito	34	2	7	0
Piel seca	17	0	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ²	50	9	40	7
Pirexia ³	22	2	14	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ⁴	50	5	34	3
Disgeusia ⁵	26	0	8	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	41	5	27	2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	30	1	25	2
Diarrea ⁶	35	4	23	2
Estreñimiento	28	1	25	2
Dolor abdominal ⁷	20	1	14	3
Trastornos de los tejidos musculoesquelético y 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				
Disminución de peso	16	0,3	7	0

¹Incluye: ampolla, ampolla con sangre, conjuntivitis, dermatitis, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eczema, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, irritación de la piel, exfoliación de la piel, estomatitis.

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 sensorimotora periférica, parálisis del nervio peroneo, 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 las 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 urinaria, infección urinaria bacteriana, infección urinaria enterocócica, infección urinaria estreptocócica, infección urinaria por *Escherichia coli*, pielonefritis aguda, pielonefritis por *Escherichia coli*, infección urinaria micótica, cistitis, infección urinaria estafilocócica, infección urinaria por pseudomonas.

¹¹Incluye: hematuria, hemorragia rectal, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia tumoral, hemoptisis, hemorragia vaginal, hemorragia anal, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia uretral, hemorragia en el lugar de la infusión, hemorragia conjuntival, ascitis hemorrágica, hemorragia hemorroidal.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen: vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglucemia (10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), neumonitis (3%) y extravasación en el lugar de la infusión (0,7%).

Tabla 8. Anomalías de laboratorio seleccionadas, informadas en el $\geq 15\%$ (grado 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	
	Grado 2-4 %	Grado 3-4 %	Grado 2-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Disminución de los linfocitos	41	14	34	18
Disminución de la hemoglobina	28	4	42	14
Disminución de los neutrófilos	27	12	25	17
Bioquímica				
Disminución del fosfato	39	8	24	6
Aumento de la glucosa (sin ayuno)	33	9	27	6
Aumento de la creatinina	18	2	13	0
Disminución del potasio	16	2	7	3
Aumento de la lipasa	13	8	7	4
Disminución del sodio	8	8	5	5

¹El denominador empleado para calcular la tasa varió de 262 a 287 según el número de pacientes con un valor de base y, al menos, un valor posterior al 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. Los pacientes recibieron PADCEV en dosis de 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a PADCEV fue de 4,6 meses (intervalo: 0,5 a 15,6 meses).

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron infección urinaria (6%), celulitis (5%), neutropenia febril (4%), diarrea (4%), septicemia (3%), lesión renal aguda (3%), disnea (3%) y erupción (3%). Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3,2% de los pacientes, que incluyeron insuficiencia respiratoria aguda, neumonía por aspiración, trastorno cardíaco, septicemia y neumonitis (cada uno en el 0,8%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 16% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión fue neuropatía periférica (6%).

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

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

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

Tabla 9. Reacciones adversas informadas en el $\geq 15\%$ (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 de la nutrición		
Disminución del apetito	52	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ³	52	13
Alopecia	50	0
Piel seca	26	0
Prurito ⁴	26	2
Trastornos gastrointestinales		
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 sensorimotora periférica.

³Incluye: dermatitis acneiforme, dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, reacción de fotosensibilidad, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, erupción prurítica, erupción vesicular, exfoliación 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.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyeron herpes zoster (3%), neumonitis (2%) y extravasación en el lugar de la infusión (2%).

Tabla 10. Anomalías de laboratorio seleccionadas, informadas en el $\geq 15\%$ (grado 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	
	Grado 2-4 ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Hematología		
Disminución de la hemoglobina	34	10
Disminución de los linfocitos	32	10
Disminución de los neutrófilos	14	5
Bioquímica		
Disminución del fosfato	34	10
Aumento de la glucosa (sin ayuno)	27	8
Aumento de la creatinina	20	2
Disminución del potasio	19 ²	1
Aumento de la lipasa	14	9
Disminución del sodio	8	8
Aumento de urato	7	7

¹El denominador de cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes (121 o 122) con un valor de laboratorio disponible de base y posterior al tratamiento.

²Incluye el 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 habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y que no podían recibir quimioterapia basada en cisplatino. La mediana de duración de la exposición fue de 5,98 meses (intervalo: 0,3 a 24,6 meses).

Se presentaron reacciones adversas serias en el 39% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron neumonía, septicemia y diarrea (cada una en el 5%). Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 8% de los pacientes, que incluyeron lesión renal aguda (2,2%), acidosis metabólica, septicemia, disfunción multiorgánica, neumonía y neumonitis (cada una en el 1,1%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 20% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$) que llevó a la suspensión fue neuropatía periférica (7%).

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

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

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

Tabla 11. Reacciones adversas informadas en $\geq 15\%$ (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 (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹	66	17
Alopecia	53	0
Piel seca	19	1
Prurito	35	3
Trastornos del sistema nervioso		
Disgeusia ³	29	0
Neuropatía periférica ²	58	8
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	38	11
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ⁴	48	11
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30	1
Diarrea ⁵	36	8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	40	6
Hiper glucemia	16	9
Trastornos oculares		
Ojo seco ⁶	30	0
Exploraciones complementarias		
Disminución de peso	35	1

¹Incluye: ampolla, conjuntivitis, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, eritema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, estomatitis.

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

Otras reacciones adversas clínicamente significativas (<15%) incluyen: vómitos (13%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la alanina aminotransferasa (10%), neumonitis (4%) y extravasación en el lugar de la infusión (1%).

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

Anomalía de laboratorio	PADCEV n = 88 ¹	
	Grado 2-4 ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Hematología		
Disminución de los linfocitos	43	15
Disminución de la hemoglobina	34	5
Disminución de los neutrófilos	20	9
Bioquímica		
Aumento de la glucosa (sin ayuno)	36	13
Disminución del fosfato	25	7
Aumento de la creatinina	23	3
Aumento de la lipasa	18	11
Aumentos del urato	9	9
Aumento del potasio	8	6
Disminución del sodio	7	7

¹Sobre la base del número de pacientes con un valor de base y, al menos, un valor posterior al tratamiento.

Experiencia de farmacovigilancia

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

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

Trastornos de los sistemas linfático y sanguíneo. Neutropenia, neutropenia febril, y disminución del recuento de neutrófilos.

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento en que se toma la muestra, los medicamentos concomitantes y si existe una enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos de enfortumab vedotina puede ser engañosa.

Después de la administración de una dosis de PADCEV 1,25 mg/kg; 16/590 (2,7%) pacientes tuvieron un resultado positivo de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra enfortumab vedotina en uno o más momentos posteriores al inicio. Debido a la cantidad limitada de pacientes con anticuerpos contra enfortumab vedotina, no pueden extraerse conclusiones con respecto a un potencial efecto de inmunogenicidad sobre la eficacia, la seguridad o la farmacocinética.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros fármacos sobre PADCEV

Inhibidores dobles de la P-gp y potentes del CYP3A4

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

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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Almacenar los viales 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 conteniendo un vial de dosis única de Enfortumab vedotina 20 mg.
- Envase conteniendo un vial de dosis única de Enfortumab vedotina 30 mg

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Reacciones cutáneas

Informar a los pacientes que han ocurrido reacciones cutáneas graves, entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, tras la administración de PADCEV, principalmente durante el primer ciclo 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 experimentan ampollas o descamación de la piel graves [*consultar recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones*].

Hiper glucemia

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

Neumonitis

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

Neuropatía periférica

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

Trastornos oculares

Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si experimentan cambios en la visión [*consultar Advertencias y precauciones*]. Para prevenir o tratar los ojos secos, recomendar a los pacientes que usen sustitutos de lágrimas artificiales.

Extravasación en el lugar de la infusión

Informar a los pacientes que se han producido reacciones en el lugar de la infusión 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 lugar de la infusión [*consultar 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 [*consultar Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción eficaz 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 eficaz

durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis [*consultar Uso en poblaciones específicas*].

Lactancia

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

Infertilidad

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

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Titular: Seagen Inc. 21823 30th Drive Southeast, Bothell, WA 98021, Estados Unidos de América.

Importado y distribuido en Argentina por: Monte Verde S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.
Directora Técnica: Marina Manzur, Farmacéutica.

Elaborado en:

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2 33790 Halle/Westfalen, Alemania.
Acondicionamiento secundario en Monte Verde S.A.

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

Fecha de última revisión: ____/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS PADCEV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.25 11:09:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.25 11:09:58 -03:00

Información para el paciente

PADCEV
ENFORTUMAB VEDOTINA 20 MG Y 30 MG
Polvo liofilizado para solución inyectable
Vía intravenosa

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de utilizar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es PADCEV y para qué se utiliza?
- 2- Antes de recibir PADCEV
- 3- ¿Cómo recibiré PADCEV?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1- ¿QUÉ ES PADCEV Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

PADCEV es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a adultos con cáncer de vejiga y cánceres del tracto urinario (pelvis renal, uréter o uretra) que se han propagado o no pueden removerse mediante cirugía. Podría usarse PADCEV si usted:

- ha recibido un medicamento de inmunoterapia y quimioterapia con platino, o
- no es elegible para recibir quimioterapia con el medicamento cisplatino y ha recibido una o más terapias previas.

Se desconoce si PADCEV es seguro y eficaz en niños.

2- ANTES DE RECIBIR PADCEV

Antes de recibir PADCEV, infórmele a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluso las siguientes:

- si actualmente siente entumecimiento o sensación de hormigueo en las manos o pies;
- si tiene antecedentes de alto nivel de azúcar en sangre o diabetes;
- si tiene antecedentes de hipersensibilidad a algún componente de la formulación
- si tiene problemas hepáticos

- si está embarazada o planea quedar embarazada. PADCEV puede dañar al feto. Informe de inmediato a su médico si, durante el tratamiento con PADCEV, queda embarazada o cree que puede estarlo.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con PADCEV.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y durante al menos 2 meses después de la última dosis de PADCEV.

Hombres con parejas sexuales mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Si su pareja está embarazada, PADCEV puede dañar al feto.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de PADCEV.
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si PADCEV pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni durante al menos 3 semanas después de la última dosis de PADCEV.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que utiliza, incluidos los de venta libre y con receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Recibir PADCEV junto con otros medicamentos determinados puede causar efectos secundarios.

3- ¿CÓMO RECIBIRÉ PADCEV?

- PADCEV se administrará por infusión endovenosa (dentro de la vena) durante 30 minutos.
- Recibirá PADCEV durante períodos llamados ciclos.
 - Cada ciclo de PADCEV es de 28 días.
 - Recibirá PADCEV los días 1, 8 y 15 de cada ciclo.
- Su médico decidirá cuántos ciclos de tratamiento necesita.

Es posible que su médico realice análisis de sangre regularmente durante el tratamiento con PADCEV.

Si recibió más PADCEV del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

PADCEV puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Reacciones cutáneas.** Se han informado reacciones cutáneas graves en personas tratadas con PADCEV y en algunos casos incluso han causado la muerte. La mayoría de las reacciones cutáneas graves ocurrieron durante el primer ciclo (28 días) de tratamiento, pero podrían ocurrir después. Su médico lo controlará durante el tratamiento y puede recetarle medicamentos si presenta reacciones cutáneas. Informe a su médico de inmediato si tiene algún signo o síntoma de una reacción cutánea nueva, o si empeora una existente:
 - lesiones en diana (reacciones cutáneas que se ven como anillos)
 - erupción o picazón que empeora
 - ampollas o descamación de la piel
 - llagas dolorosas o úlceras en la boca, la nariz, la garganta o el área genital
 - fiebre o síntomas parecidos a los de la gripe
 - ganglios linfáticos hinchados
- **Nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).** Puede desarrollar un nivel alto de azúcar en sangre durante el tratamiento con PADCEV. Un nivel muy alto de azúcar en sangre, una condición seria denominada cetoacidosis diabética (CAD) y muerte han ocurrido en pacientes con o sin diabetes, tratados con PADCEV. Informe a su médico de inmediato si tiene algún síntoma de nivel alto de azúcar en sangre, por ejemplo:
 - orinar con frecuencia
 - aumento de la sed
 - visión borrosa
 - confusión
 - dificultad para controlar el nivel de azúcar en sangre
 - somnolencia
 - pérdida de apetito
 - aliento con olor frutal
 - náuseas, vómitos o dolor de estómago
- **Problemas pulmonares.** PADCEV puede causar una inflamación grave o potencialmente mortal de los pulmones, que puede provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene síntomas nuevos o que empeoran, como: dificultad para respirar, falta de aire o tos.
- **Neuropatía periférica.** Mientras recibe PADCEV puede experimentar problemas nerviosos llamado neuropatía periférica. Informe de inmediato a su médico si nota la aparición o el empeoramiento de entumecimiento o la sensación de hormigueo en las manos o los pies, o debilidad muscular.
- **Problemas oculares.** Podría desarrollar ciertos problemas oculares mientras recibe PADCEV. Informe a su médico de inmediato si tiene ojos secos, visión borrosa o

cualquier cambio en la visión. Puede usar sustitutos de lágrimas artificiales para ayudar a prevenir los ojos secos.

- **Filtración de PADCEV de la vena a los tejidos que rodean el lugar de la infusión (extravasación).** Si PADCEV se filtra desde la zona de inyección o la vena hacia la piel y los tejidos cercanos, podría causar una reacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después de recibir una infusión, pero a veces pueden ocurrir días después. Informe a su médico o busque ayuda médica de inmediato si nota algún enrojecimiento, hinchazón, picazón o malestar en el lugar de la infusión.

Los efectos secundarios más frecuentes de PADCEV incluyen los siguientes:

- erupción cutánea
- cambios en los análisis de la función hepática y renal
- aumento del nivel de azúcar (glucosa) en sangre
- cansancio
- sensación de entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies, o debilidad muscular
- disminución de los recuentos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas
- caída del cabello
- disminución del apetito
- diarrea
- disminución del sodio, fosfato y proteína (albúmina) en sangre
- náuseas
- picazón
- cambio en el sentido del gusto
- aumento del ácido úrico en sangre
- aumento de la lipasa (un análisis de sangre para controlar el páncreas)
- disminución de peso
- piel seca

Si presenta ciertos efectos secundarios, su médico puede disminuir la dosis o suspender el tratamiento con PADCEV por un período de tiempo (temporalmente) o en forma definitiva. PADCEV podría causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que puede afectar la capacidad de engendrar hijos. Hable con médico si tiene dudas sobre la fertilidad. Esta no es una lista completa de todos los efectos secundarios posibles de PADCEV.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

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

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

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada vial con polvo liofilizado para solución inyectable contiene:

Principio activo: Enfortumab vedotina 20 mg ó 30 mg

Excipientes: Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidrato, Trehalosa dihidrato y Polisorbato 20.

PADCEV (enfortumab vedotina) 20 mg y 30 mg se suministra en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blanquecino en viales de dosis única.

Los viales de PADCEV están disponibles en las siguientes presentaciones:

- Estuche conteniendo un vial de dosis única de Enfortumab vedotina 20 mg.
- Estuche conteniendo un vial de dosis única de Enfortumab vedotina 30 mg

A veces se recetan medicamentos con fines distintos de los que figuran en un prospecto de información para pacientes. Si desea obtener más información sobre PADCEV, consulte a su médico. Puede pedirle a su farmacéutico o a su médico información sobre PADCEV que está dirigida a profesionales de la salud.

Para más información, llame al Departamento Científico: **Tel (011) 4509-7100.**

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Titular: Seagen Inc. 21823 30th Drive Southeast, Bothell, WA 98021, Estados Unidos de América.

Importado y distribuido en Argentina por: Monte Verde S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.
Directora Técnica: Marina Manzur, Farmacéutica.

Elaborado en:

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2 33790 Halle/Westfalen, Alemania.
Acondicionamiento secundario en Monte Verde S.A.

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

Fecha de última revisión: ____/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PADCEV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.25 11:11:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.25 11:11:18 -03:00

Buenos Aires, 9 DE AGOSTO DE 2023.-

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
DISPOSICIÓN N° 4902
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
CERTIFICADO N° 59911
certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales
(REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SEAGEN INC representada por MONTE VERDE S.A.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PADCEV

Nombre Genérico (IFA/s): ENFORTUMAB VEDOTINA

Concentración: 20 MG/VIAL

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o
porcentual**

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
ENFORTUMAB VEDOTINA	20	MG
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

HISTIDINA	2,80	MG
L-HISTIDINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO	4,62	MG
TREALHOSA DIHIDRATO	110	MG
POLISORBATO 20	0,40	MG

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envases/s primario/s-Presentaciones: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)
INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO UN VIAL DE DOSIS ÚNICA
DE ENFORTUMAB VEDOTINA 20 mg

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: ALMACENAR LOS VIALES DE PADCEV REFRIGERADOS DE
2°C A 8°C EN SU ENVASE ORIGINAL. NO CONGELAR. NO AGITAR.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: INTRAVENOSA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: PADCEV ESTÁ INDICADO PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER UROTELIAL LOCALMENTE
AVANZADO O METASTÁSICO (CUM) QUE:

- HAYAN RECIBIDO PREVIAMENTE UN RECEPTOR DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1) O UN INHIBIDOR DEL LIGANDO DE MUERTE PROGRAMADO 1 (PD-L1), Y QUIMIOTERAPIA CON PLATINO, O

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- SON INELEGIBLES PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO Y HAYAN RECIBIDO PREVIAMENTE UNA O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- - **ASTELLAS PHARMA TECH CO., LTD., 2-178, KOJIN-MACHI, CIUDAD DE TOYAMA, TOYAMA 930-0809, JAPÓN.** Elaboración del ingrediente farmacéutico activo AGS-22C3 (Anticuerpo monoclonal).
- **SAFC INC., 645 SCIENCE DRIVE, MADISON, WI 53711, EE.UU.** Elaboración del ingrediente farmacéutico activo SGD-1006 (Drug linker)
- **LONZA AG, LONZASTRASSE, CANTÓN VALAIS, 3930 VISP, SUIZA.** Elaboración del ingrediente farmacéutico activo Enfortumab vedotin (conjugado anticuerpo monoclonal-drug linker)
- **BAXTER ONCOLOGY GMBH, KANTSTRASSE 2, HALLE/WESTFALEN, NORDRHEIN-WESTFALEN, 33790, ALEMANIA.** Elaboración del producto terminado hasta la etapa de acondicionamiento primario.
- **MONTE VERDE S.A., RUTA NACIONAL N° 40 S/N ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, CP 5427, República Argentina.**

Nombre comercial: PADCEV

Nombre Genérico (IFA/s): ENFORTUMAB VEDOTINA

Concentración: 30 MG/VIAL

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
ENFORTUMAB VEDOTINA	30	MG
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
HISTIDINA	4,20	MG
L-HISTIDINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO	6,93	MG
TREALHOSA DIHIDRATO	165	MG
POLISORBATO 20	0,60	MG

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envases/s primario/s-Presentaciones: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)
INCOLORO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU Y TAPA FLIP OFF

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO UN VIAL DE DOSIS ÚNICA
DE ENFORTUMAB VEDOTINA 30 mg

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: ALMACENAR LOS VIALES DE PADCEV REFRIGERADOS DE
2°C A 8°C EN SU ENVASE ORIGINAL. NO CONGELAR. NO AGITAR.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: INTRAVENOSA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: PADCEV ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER UROTELIAL LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO (CUM) QUE:

- HAYAN RECIBIDO PREVIAMENTE UN RECEPTOR DE MUERTE PROGRAMADA 1 (PD-1) O UN INHIBIDOR DEL LIGANDO DE MUERTE PROGRAMADO 1 (PD-L1), Y QUIMIOTERAPIA CON PLATINO, O
- SON INELEGIBLES PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO Y HAYAN RECIBIDO PREVIAMENTE UNA O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

• - **ASTELLAS PHARMA TECH CO., LTD., 2-178, KOJIN-MACHI, CIUDAD DE TOYAMA, TOYAMA 930-0809, JAPÓN.** Elaboración del ingrediente farmacéutico activo AGS-22C3 (Anticuerpo monoclonal).

- **SAFC INC., 645 SCIENCE DRIVE, MADISON, WI 53711, EE.UU.** Elaboración del ingrediente farmacéutico activo SGD-1006 (Drug linker)

- **LONZA AG, LONZASTRASSE, CANTÓN VALAIS, 3930 VISP, SUIZA.** Elaboración del ingrediente farmacéutico activo Enfortumab vedotin (conjugado anticuerpo monoclonal-drug linker)

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- **BAXTER ONCOLOGY GMBH, KANTSTRASSE 2, HALLE/WESTFALEN, NORDRHEIN-WESTFALEN, 33790, ALEMANIA.** Elaboración del producto terminado hasta la etapa de acondicionamiento primario.
- MONTE VERDE S.A., RUTA NACIONAL N° 40 S/N ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, CP 5427, República Argentina.

Expediente N° 1-0047-2002-000021-22-5.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (cinco) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Sedes



ROSSI Marina
Alejandra
CUIL 27171728539

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede



Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km. 10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC 4902 23 BIOL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.25 14:19:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.25 14:19:12 -03:00