

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **PADCEV**^{MD}

enfortumab védotine pour injection

poudre lyophilisée pour solution pour perfusion intraveineuse uniquement

Flacons à usage unique de 20 mg et de 30 mg

Agent antinéoplasique

Seagen Inc.
21823 30th Drive S.E.
Bothell, WA 98021

Date d'autorisation initiale :
29 Octobre 2021

Importateur/distributeur canadien :
Seagen Canada Inc.
2000, Argentia Road, Plaza 3, bureau 400
Mississauga (Ontario) L5N 1V9

Numéro de contrôle de la présentation : 251438

PADCEV est une marque déposée de Seagen Inc., utilisée sous licence
© 2021, Seagen Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose omise.....	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	14
8.3 Effets secondaires peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	17

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	18
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3	Interactions médicament-comportement.....	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		24
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
14	ÉTUDES CLINIQUES	25
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	25
14.2	Résultats de l'étude	26
14.4	Immunogénicité	29
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PADCEV (enfortumab védotine pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base de platine et une thérapie à base de l'inhibiteur du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différences d'importance clinique a été observées en ce qui concerne l'efficacité entre les patients de 65 ans et plus et les patients de moins de 65 ans. Les données tirées des études cliniques laissent croire que l'utilisation du produit au sein de cette population pourrait être associée à des différences en matière d'innocuité (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

2 CONTRE-INDICATIONS

- PADCEV est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa présentation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les effets indésirables cliniquement significatifs et/ou menaçant le pronostic vital comprennent les suivants :

- De sévères réactions indésirables cutanées, notamment des syndromes Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), ont entraîné un décès chez des patients traités par PADCEV (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Des cas d'hyperglycémie et d'acidocétose diabétique, dont certains ayant entraîné le décès, ont été signalés chez des patients présentant ou non un diabète sucré préexistant, traités par PADCEV (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- PADCEV est conçu pour être administré par perfusion intraveineuse et doit être reconstitué et dilué avant l'administration. **Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ou en bolus.**

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de PADCEV est de 1,25 mg/kg (jusqu'à un maximum de 125 mg pour les patients pesant 100 kg ou plus) administrée par perfusion intraveineuse sur 30 minutes les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Éviter l'utilisation de PADCEV chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh). Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. PADCEV n'a été évalué que chez un nombre restreint de patients présentant une insuffisance hépatique modérée et n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'exposition à la monométhylauristatine E (MMAE) risque d'être augmentée (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($Cl_{cr} > 60$ à 90 mL/min), modérée (Cl_{cr} de 30 à 60 mL/min) ou sévère ($Cl_{cr} < 30$ mL/min) (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants de la gp-P et du CYP3A4

Aucune modification de la dose de PADCEV n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la gp-P et du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la gp-P et du CYP3A4 avec PADCEV peut entraîner une augmentation de l'exposition à la forme non conjuguée de la MMAE. Une surveillance étroite des effets indésirables doit être mise en place lorsque PADCEV est administré de manière concomitante avec des inhibiteurs puissants de la gp-P et du CYP3A4 (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Enfants (< 18 ans)

L'indication chez cette population de patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune modification de la dose de PADCEV n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Le schéma de réduction de la dose recommandé de PADCEV se trouve au tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de réduction de la dose de PADCEV

Paliers de dose	Dose de PADCEV
Dose de départ	1,25 mg/kg jusqu'à 125 mg
Première réduction de dose	1 mg/kg jusqu'à 100 mg
Deuxième réduction de dose	0,75 mg/kg jusqu'à 75 mg
Troisième réduction de dose	0,5 mg/kg jusqu'à 50 mg

Les modifications posologiques de PADCEV recommandées pour les patients présentant des effets indésirables se trouvent au tableau 2.

Tableau 2 : Modifications posologiques de PADCEV en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité*	Modification posologique de PADCEV*
Réactions cutanées	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), aggravation ou grade III (sévère)	Suspendre jusqu'à ce que le grade soit inférieur ou égal à I, puis reprendre le traitement à la même dose ou envisager une réduction d'un palier de dose.
	SJS ou NET confirmé; grade IV ou grade III récurrent	Arrêter de façon permanente.
Hyperglycémie	Glycémie > 250 mg/dL	Suspendre jusqu'à ce que la glycémie revienne à ≤ 250 mg/dL, puis reprendre le traitement au même palier de dose.
Pneumonite	Grade II	Suspendre jusqu'à un grade inférieur à I en cas de pneumonite persistante ou récurrente de grade II et envisager une réduction d'un palier de dose.
	Grade III ou supérieur	Arrêter de façon permanente.
Neuropathie périphérique	Grade II	Suspendre jusqu'à l'atteinte de valeurs de grade I ou inférieur, puis reprendre le traitement au même palier de dose (s'il s'agit de la première occurrence). En cas de récurrence, suspendre jusqu'à l'atteinte de valeurs de grade I ou inférieur, puis reprendre le traitement en

Effet indésirable	Sévérité*	Modification posologique de PADCEV*
		réduisant d'un palier de dose.
	Grade III ou supérieur	Arrêter de façon permanente.
Autres effets toxiques non hématologiques	Grade III	Suspendre jusqu'à ce que le grade soit inférieur ou égal à I, puis reprendre le traitement à la même dose ou envisager une réduction d'un palier de dose.
	Grade IV	Arrêter de façon permanente.
Effets toxiques hématologiques	Grade III, ou thrombocytopénie de grade II	Suspendre jusqu'à ce que le grade soit inférieur ou égal à I, puis reprendre le traitement à la même dose ou envisager une réduction d'un palier de dose.
	Grade IV	Suspendre jusqu'à ce que le grade soit inférieur ou égal à I, puis réduire la dose d'un palier ou arrêter le traitement.

* Le grade I est léger, le grade II est modéré, le grade III est sévère, le grade IV met en jeu le pronostic vital.

4.3 Reconstitution

Avant l'administration, le flacon de PADCEV est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection. La solution reconstituée est ensuite diluée dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant une solution stérile de dextrose à 5 % injectable, une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou une solution stérile de lactate de Ringer injectable.

Reconstitution dans un flacon à dose unique

1. Respecter les procédures de manipulation et d'élimination adéquates des médicaments anticancéreux.
2. Utiliser une technique aseptique adéquate pour la reconstitution et la préparation des doses.
3. Calculer la dose recommandée en fonction du poids du patient afin de déterminer le nombre de flacons et la concentration (20 mg ou 30 mg) nécessaires.
4. Reconstituer chaque flacon selon le tableau 3 et, si c'est possible, diriger le jet de l'eau stérile pour injection le long de la paroi du flacon et non pas directement sur la poudre lyophilisée.

Tableau 3 : Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif obtenu	Concentration par mL
20 mg	2,3 mL d'eau stérile pour injection	2 mL de solution reconstituée	10 mg/mL d'enfortumab védotine
30 mg	3,3 mL d'eau stérile pour injection	3 mL de solution reconstituée	10 mg/mL d'enfortumab védotine

5. Pour chaque flacon, exercer des mouvements lents de rotation jusqu'à ce que son contenu soit complètement dissous. Laisser le ou les flacons reconstitués reposer au moins 1 minute jusqu'à ce que les bulles aient disparu. **NE PAS SECOUER LE FLACON.** Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
6. Inspecter visuellement la solution afin de déceler toute présence de particules ou toute décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et sans particules visibles. Jeter les flacons qui contiennent des particules visibles ou montrent une décoloration.
7. Selon la dose calculée, la solution reconstituée du ou des flacons doit être ajoutée au sac pour perfusion intraveineuse immédiatement. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les flacons reconstitués peuvent être conservés un maximum de 24 heures, réfrigérés entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) (voir la section 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT). **NE PAS CONGELER.** Jeter tous les flacons contenant de la solution reconstituée au-delà de la période de conservation recommandée.

Dilution dans le sac pour perfusion intraveineuse

8. Retirer la dose calculée de solution reconstituée du ou des flacons et la transférer dans un sac pour perfusion.
9. Diluer PADCEV avec une solution de dextrose à 5 % injectable, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou une solution de lactate de Ringer injectable. La taille du sac pour perfusion doit permettre d'ajouter assez de diluant pour obtenir une concentration finale de 0,3 mg/mL à 4 mg/mL d'enfortumab védotine.
10. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. **NE PAS SECOUER LE SAC.** Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
11. Avant l'utilisation, inspecter visuellement le sac pour perfusion afin de déceler toute présence de particules ou toute décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et sans particules visibles. **NE PAS UTILISER** le sac pour perfusion si des particules visibles ou une décoloration sont observées.
12. Jeter tout produit non utilisé restant dans les flacons à dose unique.
13. Le sac pour perfusion préparé ne doit pas être conservé, réfrigéré, plus de 16 heures entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). **NE PAS CONGELER.**

4.4 Administration

Administrer immédiatement la perfusion sur une période de 30 minutes à l'aide d'une tubulure intraveineuse.

NE PAS administrer PADCEV par voie intraveineuse rapide ou en bolus.

NE PAS co-administrer d'autres médicaments à l'aide de cette même tubulure intraveineuse.

4.5 Dose omise

Une dose omise doit être administrée le plus tôt possible. Les doses subséquentes ne doivent pas être administrées à moins de 1 semaine d'écart.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu pour un surdosage de PADCEV. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter la survenue d'effets indésirables. Un traitement de soutien doit lui être administré, selon le cas, en tenant compte de la demi-vie de 3,6 jours pour le conjugué anticorps-médicament (CAM) et de la demi-vie de 2,6 jours pour la monométhylauristatine E (MMAE).

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre pour concentré destiné à la solution pour perfusion/10 mg par mL	Monochlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20, tréhalose dihydraté

PADCEV est fourni en flacons à dose unique contenant 20 mg ou 30 mg d'enfortumab védotine sous forme de poudre lyophilisée stérile, sans agent de conservation, de couleur blanche à blanc cassé, pour reconstitution en vue de la perfusion intraveineuse.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

PADCEV doit être administré sous la surveillance de médecins qui ont de l'expérience dans le traitement du cancer.

Les données agrégées sur l'innocuité figurant à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ont été

recueillies auprès de 680 patients ayant reçu PADCEV seul à une dose de 1,25 mg/kg dans les études EV-301 (NCT03474107), EV-201 (NCT03219333), EV-101 (NCT02091999) et EV-102 (NCT03070990). Des troubles oculaires sont survenus chez 384 sujets des études EV-201, EV-101 et EV-102 chez qui un examen ophtalmologique était prévu.

Extravasation au site de perfusion

Des lésions de la peau et des tissus mous ont été observées après l'administration de PADCEV en cas d'extravasation. Une extravasation est survenue chez 1 % (8) des 680 patients ayant reçu 1,25 mg/kg de PADCEV, dont 0,3 % (2) présentait des réactions de grade III ou IV. Les réactions peuvent être différées. L'érythème, l'enflure, l'augmentation de la température et la douleur se sont aggravés pendant 2 à 7 jours après l'extravasation, puis ont disparu de 1 à 4 semaines après avoir atteint une intensité maximale. Chez 2 patients (0,3 %), l'extravasation a été accompagnée d'une cellulite secondaire, de bulles ou d'une exfoliation. Avant la perfusion de PADCEV, s'assurer que l'accès veineux est convenable et surveiller toute survenue possible d'extravasation au site de perfusion durant l'administration. Si une extravasation survient, arrêter la perfusion et surveiller le patient afin de détecter des effets indésirables.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie et d'acidocétose diabétique, dont certains ayant entraîné le décès, ont été signalés chez des patients présentant ou non un diabète sucré préexistant, traités par PADCEV. Dans les études cliniques, l'hyperglycémie est survenue chez 14 % (98) des 680 patients traités par 1,25 mg/kg de PADCEV. Sept pour cent (7 %) des patients qui ont reçu 1,25 mg/kg de PADCEV ont présenté une hyperglycémie sévère (grade III ou IV). Deux patients sont décédés, un des suites d'une hyperglycémie, l'autre, des suites d'une acidocétose diabétique. L'incidence d'hyperglycémie de grade III ou IV a augmenté de façon constante chez les patients présentant un indice de masse corporelle élevé et chez les patients présentant un taux de référence d'hémoglobine A_{1c} élevé. Chez 5 % (32) des patients, il a fallu instaurer une insulinothérapie pour traiter l'hyperglycémie. Le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition de l'hyperglycémie était de 0,6 mois (min.-max. : 0,1-20,3). L'hyperglycémie a entraîné l'abandon du traitement par PADCEV chez 0,6 % (4) des patients et l'interruption de la dose chez 3,5 % (24) des 680 patients traités par PADCEV. Sept patients sur 23 (30 %) ont présenté une recrudescence après la reprise du traitement. Les patients présentant des taux de référence d'hémoglobine A_{1c} ≥ 8 % ont été exclus des essais cliniques.

L'hyperglycémie est survenue plus fréquemment chez les patients présentant une hyperglycémie préexistante ou un indice de masse corporelle élevé (≥ 30 kg/m²). La glycémie doit être surveillée régulièrement chez les patients diabétiques ou hyperglycémiques, ou à risque de diabète ou d'hyperglycémie. Si la glycémie est élevée (> 13,9 mmol/L; > 250 mg/dL), suspendre PADCEV (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Système nerveux

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique, principalement sensitive, est survenue chez des patients traités par PADCEV, y compris des réactions de grade III ou supérieur. Une neuropathie périphérique a été observée chez des patients traités par PADCEV présentant ou non une neuropathie périphérique préexistante. Dans les études cliniques, 52 % (352) des 680 patients traités par 1,25 mg/kg de PADCEV ont présenté une neuropathie périphérique, soit une neuropathie sensitive (39 %), une faiblesse musculaire (7 %) et une neuropathie motrice (6 %). Quatre pour cent (4 %) des patients présentaient

une neuropathie périphérique sévère (grade III ou IV), y compris des événements de type sensitif et moteur. Le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition du grade II ou supérieur était de 4,6 mois (min.-max. : 0,1-15,8 mois). Des effets secondaires compatibles avec une neuropathie périphérique ont entraîné l'interruption de la dose chez 135 patients (20 %). Le traitement a été repris chez 102 patients (toutes doses confondues) et 81 (79,4 %) des patients ont présenté une recrudescence. Cinq pour cent des patients ont abandonné le traitement en raison d'une neuropathie périphérique. Les patients présentant une neuropathie périphérique préexistante de grade II ou supérieur ont été exclus des études cliniques.

Il sera peut-être nécessaire de retarder, de réduire la dose ou d'arrêter PADCEV en cas de symptômes indiquant l'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique.

Cesser définitivement le traitement par PADCEV si une neuropathie périphérique de grade supérieur à III survient (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Fonction visuelle

Troubles oculaires

Des troubles oculaires, principalement la sécheresse oculaire, sont survenus chez 40 % des 384 patients traités par PADCEV dans les essais cliniques et ayant subi un examen ophtalmologique. La majorité des événements oculaires touchaient la cornée et comprenaient des événements associés à la sécheresse oculaire, tels que kératite, vision trouble, larmoiement accru, conjonctivite, déficit en cellules souches limniques et kératopathie. Dans les études cliniques, 14 patients (soit 2,1 %) ont interrompu le traitement et 1 patient (soit 0,1 %) y a mis fin de façon permanente en raison de troubles oculaires. Seuls 3 patients (soit 0,4 %) ont rapporté des troubles oculaires sévères (grade III). Treize pour cent (13 %) des patients ont présenté des symptômes de sécheresse oculaire durant le traitement par 1,25 mg/kg de PADCEV, et le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition de ces symptômes était de 1,7 mois (min.-max. : 0-19,1 mois).

Surveiller les patients pour déceler l'apparition d'un trouble oculaire, tel que la sécheresse oculaire et la vision trouble. Envisager le recours aux larmes artificielles à titre prophylactique pour la sécheresse oculaire et aiguiller le patient vers une évaluation ophtalmologique si les symptômes oculaires ne disparaissent pas ou s'aggravent. Envisager une interruption ou une réduction de la dose de PADCEV en cas de troubles oculaires symptomatiques (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Test de grossesse

Un test de grossesse est recommandé dans les 7 jours précédant le début du traitement par PADCEV chez les femmes aptes à procréer (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Contraception

Conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par PADCEV et pendant au moins 6 mois après la prise de la dernière dose de PADCEV (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Conseiller aux hommes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le

traitement par PADCEV et pendant au moins 4 mois après la prise de la dernière dose de PADCEV.

Fertilité

Une toxicité testiculaire a été observée chez des rats après l'administration de doses répétées entraînant une exposition générale à peu près équivalente à celle chez l'humain à la dose cliniquement recommandée (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Il n'existe aucune donnée relativement à l'effet de PADCEV sur la fertilité humaine.

Appareil respiratoire

Pneumonite

Des cas de pneumonie sévère, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, est survenue chez des patients traités par PADCEV. Dans les essais cliniques, des 680 patients traités par PADCEV, 3,1 % ont présenté une pneumonite (tous grades confondus) et 0,7 % une pneumonite de grade III ou IV. Dans les essais cliniques, le délai médian de survenue de la pneumonite a été de 2,9 mois (min.-max. : 0,6-6 mois). La pneumonite a été mortelle chez 2 des sujets des essais. Il faut rechercher chez les patients les signes et symptômes témoignant d'une pneumonite, tels que l'hypoxie, la toux, la dyspnée ou les infiltrats interstitiels mis en évidence par les examens radiologiques. On doit écarter la possibilité que ces signes et symptômes soient d'origine infectieuse, néoplasique ou autre en effectuant des examens appropriés. En cas de pneumonite de grade II persistante ou récurrente, interrompre le traitement par PADCEV et envisager une réduction de la dose. Arrêter définitivement le traitement par PADCEV dans tous les cas de pneumonite de grade III ou IV (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Appareil cutané

Réactions cutanées

Puisque la nectine-4 est exprimée dans la peau, les réactions cutanées sont des événements ciblés anticipés.

Des effets indésirables cutanés sévères, notamment un SJS et une NET, avec des issues fatales sont survenus chez des patients traités par Padcev, principalement au cours du premier cycle de traitement, mais parfois plus tard.

Des réactions cutanées, principalement une éruption maculopapuleuse légère ou modérée, sont survenues chez des patients traités par PADCEV. Dans les études cliniques, des réactions cutanées sont survenues chez 55 % (375) des 680 patients traités par 1,25 mg/kg de PADCEV. Des réactions cutanées sévères (grade III ou IV) sont survenues chez 13 % (85) des patients, et une majorité de ces réactions comprenaient une éruption maculopapuleuse, une éruption érythémateuse, une éruption ou une éruption d'origine médicamenteuse, un exanthème médicamenteux symétrique intertrigineux et des plis de flexion (SDRIFE), une dermatite bulleuse, une dermatite exfoliatrice et une érythrodysesthésie palmo-plantaire. Le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition de réactions cutanées sévères était de 0,6 mois (min.-max. : 0,1-6,4 mois). Il y a eu une interruption de la dose chez 12 % des patients présentant des réactions cutanées. Parmi les 59 patients qui ont repris le traitement par PADCEV après avoir signalé une réaction cutanée ayant mené à l'interruption de la dose, 24 % des patients ayant repris le traitement à la même dose et 16 % des patients ayant repris le traitement à une dose réduite ont présenté des réactions cutanées sévères récurrentes. En outre, 2,6 % des patients ayant présenté des réactions cutanées ont abandonné le traitement.

À partir du premier cycle et tout au long du traitement, surveiller les patients afin de déceler toute réaction cutanée. Envisager un traitement approprié tel que des corticostéroïdes topiques et des

antihistaminiques en cas de réactions cutanées légères ou modérées. En cas d'aggravation des réactions cutanées ou de réactions sévères (grade III), de suspicion de SJS ou de NET, suspendre PADCEV et envisager un aiguillage vers un spécialiste. Cesser PADCEV de façon permanente chez les cas confirmés de SJS ou de NET, et de réactions cutanées de grade IV ou récurrentes de grade III (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Selon les résultats d'études sur les animaux, PADCEV pourrait nuire au fœtus. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de PADCEV chez des femmes enceintes qui permettent de déterminer s'il y a un risque associé au médicament. Les études sur le développement embryofœtal chez les rates ont montré que l'administration intraveineuse d'enfortumab védotine (2 ou 5 mg/kg/dose; 1 fois et 3 fois la C_{max} chez l'humain, respectivement) a entraîné une toxicité maternelle, une létalité embryofœtale, des malformations structurelles, des anomalies squelettiques, une diminution du nombre de fœtus viables, de plus petites portées et une augmentation des résorptions précoces à des niveaux d'exposition maternelle semblables à ceux associés à la dose recommandée chez l'humain, soit 1,25 mg/kg (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les femmes aptes à procréer qui sont traitées par PADCEV doivent être avisées du risque potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'y a aucune donnée sur la présence d'enfortumab védotine dans le lait maternel humain, les effets sur l'enfant allaité ou l'effet sur la lactation. L'allaitement est déconseillé durant le traitement par PADCEV et pendant au moins 6 mois après la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 748 patients traités par PADCEV dans les essais cliniques, 449 (60 %) étaient âgés de 65 ans et plus et 142 (19 %) étaient âgés de 75 ans et plus. En général, aucune différence concernant l'innocuité ou l'efficacité n'a été signalée entre ces patients et les patients plus jeunes (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Dans le groupe de l'étude EV-301 traité par PADCEV, de graves effets indésirables ont été signalés chez 40 % des patients de moins de 65 ans (n = 106), 51 % des patients de 65 à moins de 75 ans (n = 139) et 49 % des patients de 75 ans et plus (n = 51). Des effets indésirables menant à l'abandon du traitement ont été signalés chez 13 %, 18 % et 23 % des patients de moins de 65 ans, de 65 à moins de 75 ans et de 75 ans et plus, respectivement.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données fournies ci-dessous reflètent l'exposition à PADCEV et sont tirées d'une étude de phase III (EV-301) réalisée en mode ouvert avec répartition aléatoire. Les patients ont reçu 1,25 mg/kg de PADCEV les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Étude EV-301

L'étude EV-301 incluait 296 patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique ayant reçu au moins une dose de PADCEV de 1,25 mg/kg et qui avaient auparavant été traités par un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1 et une chimiothérapie à base de platine. La durée médiane de l'exposition à PADCEV était de 5 mois (min.-max. : 0,5-19,4 mois). La durée médiane de l'exposition à la chimiothérapie était de 3,5 mois (min.-max. : 0,2-15 mois).

Des effets indésirables graves, sans égard à la causalité, sont apparus chez 47 % des patients traités par PADCEV. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les suivants : lésion rénale aiguë (6 %), évolution d'un néoplasme malin et pneumonie (4 % chacun), infection bactérienne des voies urinaires (3 %) et diarrhée, infection des voies urinaires et pyrexie (2 % chacun). Des effets indésirables de grade III ou supérieur, sans égard à la causalité, sont apparus chez 71 % des patients traités par PADCEV. Les effets indésirables de grade III ou supérieur les plus fréquents (≥ 5 %) ont été les suivants : éruption maculopapuleuse, hyperglycémie, baisse des neutrophiles et fatigue (7 % chacun), anémie (6 %) et appétit diminué (5 %). Des effets indésirables, sans égard à la causalité, ayant entraîné le décès sont survenus chez 7 % des patients (21 patients sur 296) : évolution d'un néoplasme malin (3 %), syndrome de dysfonctionnement multiorganique (1 %), pneumonie (0,7 %) et dysfonctionnement hépatique, choc septique, hyperglycémie, pneumonite et abcès pelvien (0,3 % chacun).

Des effets indésirables ont conduit 17 % des patients à arrêter le traitement; le plus fréquent (≥ 2 %) était la neuropathie périphérique (2 %). Des effets indésirables ont conduit à une interruption de la dose chez 61 % des patients; les plus fréquents (≥ 4 %) étaient la neuropathie périphérique sensitive (16 %), la fatigue (6 %), la baisse des neutrophiles (5 %) et l'éruption maculopapuleuse (4 %). Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose sont survenus chez 34 % des patients; les plus fréquents (≥ 2 %) étaient la neuropathie périphérique sensitive sensitive (7 %), l'éruption maculopapuleuse (4 %), l'appétit diminué (3 %), la fatigue (3 %), la baisse des neutrophiles et la neuropathie périphérique (2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables apparus pendant le traitement, tous grades confondus et de grade III ou supérieur, signalés chez les patients dans l'étude EV-301 sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables apparus pendant le traitement signalés chez $\geq 10\%$ (tous grades confondus) des patients traités par PADCEV dans l'étude EV-301

Classification par discipline médicale Terme préférentiel	PADCEV N = 296		Chimiothérapie N = 291	
	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou supérieur n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou supérieur n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	59 (20)	19 (6)	87 (30)	34 (12)
Baisse des neutrophiles	33 (11)	21 (7)	54 (19)	43 (15)
Troubles oculaires				
Sécheresse oculaire ¹	71 (24)	2 (0,7)	17 (6)	1 (0,3)
Affections gastro-intestinales				
Nausée	89 (30)	3 (1)	74 (25)	5 (2)
Diarrhée ²	105 (35)	12 (4)	67 (23)	6 (2)
Vomissements	42 (14)	4 (1)	44 (15)	3 (1)
Constipation	82 (28)	3 (1)	73 (25)	6 (2)
Douleur abdominale ³	59 (20)	2 (1)	41 (14)	8 (3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ⁴	147 (50)	27 (9)	116 (40)	20 (7)
Pyrexie ⁵	65 (22)	7 (2)	42 (14)	0
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires ⁶	49 (17)	19 (6)	38 (13)	10 (3)
Investigations				
Poids diminué	47 (16)	1 (0,3)	20 (7)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	36 (12)	3 (1)	5 (2)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	121 (41)	16 (5)	78 (27)	7 (2)
Hyperglycémie	31 (11)	21 (7)	6 (2)	2 (1)
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ⁷	74 (25)	7 (2)	101 (35)	15 (5)

Classification par discipline médicale Terme préférentiel	PADCEV N = 296		Chimiothérapie N = 291	
	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou supérieur n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou supérieur n (%)
Affections du système nerveux				
Neuropathie périphérique ⁸	149 (50)	15 (5)	99 (34)	8 (3)
Dysgueusie ⁹	76 (26)	0	23 (8)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	31 (11)	0	23 (8)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ¹⁰	159 (54)	42 (14)	58 (20)	1 (0,3)
Alopécie	139 (47)	0	110 (38)	0
Sécheresse cutanée	50 (17)	0	11 (4)	0
Prurit	102 (34)	5 (2)	20 (7)	0
Affections vasculaires				
Hémorragie ¹¹	51 (17)	8 (3)	37(13)	7 (2)

¹ Dont blépharite, conjonctivite, conjonctivite allergique, sécheresse oculaire, irritation oculaire, kératite, kératopathie, larmoiement accru, dysfonctionnement de la glande de Meibomius, gêne oculaire et kératite ponctuée

² Dont diarrhée, colite et entérocolite

³ Dont douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse, gêne abdominale, douleur hépatique, sensibilité abdominale, douleur gastro-intestinale

⁴ Dont fatigue et asthénie

⁵ Dont pyrexie, hyperthermie, hyperpyrexie et augmentation de la température corporelle

⁶ Dont infection des voies urinaires, infection bactérienne des voies urinaires, infection entérococcique des voies urinaires, infection streptococcique des voies urinaires, infection des voies urinaires à *Escherichia*, pyélonéphrite aiguë, pyélonéphrite à *Escherichia*, infection fongique des voies urinaires, cystite, infection staphylococcique des voies urinaires, infection des voies urinaires à *Pseudomonas*

⁷ Dont myalgie, arthralgie, douleur dorsale, douleur osseuse, douleur des membres, douleur musculosquelettique, arthrite, douleur cervicale, douleur thoracique non cardiaque, douleur thoracique musculosquelettique, douleur rachidienne, raideur musculosquelettique, gêne musculosquelettique

⁸ Dont sensation de brûlure, polyneuropathie démyélinisante, dysesthésie, hypoesthésie, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, paralysie du nerf sciatique poplitée externe, neuropathie périphérique sensitive, trouble de la démarche, polyneuropathie, déficit sensoriel

⁹ Dont dysgueusie, agueusie, hypogueusie

¹⁰ Dont bulle, bulle hémorragique, conjonctivite, dermatite, dermatite bulleuse, éruption d'origine médicamenteuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, éruption cutanée exfoliatrice, intertrigo,

érythrodysesthésie palmo-plantaire, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, irritation cutanée, exfoliation cutanée, stomatite

¹¹ Dont hématurie, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie tumorale, hémoptysie, hémorragie vaginale, hémorragie anale, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie urétrale, hémorragie au site de perfusion, hémorragie conjonctivale, ascite hémorragique, hémorragie hémorroïdale

8.3 Effets secondaires peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables d'importance clinique, indépendamment de leur lien avec PADCEV, qui sont survenus chez moins de 10 % des patients traités par PADCEV dans l'étude EV-301 ont notamment été les suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie, neutropénie fébrile

Affections cardiaques : tachycardie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : extravasation au site de perfusion, syndrome de dysfonctionnement multiorganique

Infections et infestations : septicémie

Surveillance et épreuves de laboratoire : augmentation du taux d'alanine aminotransférase

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Tableau 6 : Anomalies de certaines épreuves de laboratoire signalées chez au moins 15 % (tous grades confondus) ou au moins 5 % (grade III ou IV) des patients traités par PADCEV dans l'étude EV-301

Anomalies des épreuves de laboratoire	PADCEV			Chimiothérapie		
	N	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou IV n (%)	N	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou IV n (%)
Épreuves hématologiques						
Baisse de l'hémoglobine	281	116 (41)	5 (2)	268	137 (51)	26 (10)
Baisse des lymphocytes	281	130 (46)	26 (9)	268	124 (46)	34 (13)
Baisse des neutrophiles	281	68 (24)	11 (4)	268	31 (12)	4 (2)
Baisse des plaquettes	279	61 (22)	0	268	26 (10)	4 (2)
Épreuves biochimiques						
Baisse du phosphate	285	75 (26)	13 (5)	271	56 (21)	12 (4)
Hausse de la glycémie (non à jeun)	285	135 (47)	20 (7)	271	112 (41)	13 (5)
Hausse de la créatinine	285	143 (50)	1 (0,4)	271	122 (45)	0
Hausse du potassium	285	38 (13)	8 (3)	271	48 (18)	4 (2)
Hausse de la lipase	251	43 (17)	16 (6)	257	37 (14)	10 (4)
Baisse du sodium	285	92 (32)	19 (7)	271	57 (21)	11 (4)
Hausse de l'alanine aminotransférase	281	57 (20)	0	270	20 (7)	1 (0,4)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	282	133 (47)	2 (0,7)	269	38 (14)	2 (0,7)

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de PADCEV après sa mise en marché. Puisque les effets indésirables rapportés après la mise en marché se font sur une base volontaire par une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, exanthème médicamenteux symétrique intertrigineux et des plis de flexion (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée pour l'enfortumab védotine. Une modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie a été menée afin de prédire le risque d'interactions médicament-médicament de la MMAE libre.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets de d'autres médicaments sur l'enfortumab védotine

Prédictions de la modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie :

Inhibiteur puissant du CYP3A : L'utilisation concomitante de l'enfortumab védotine avec le kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A qui inhibe aussi la P-gp) devrait augmenter la C_{max} de la MMAE sous sa forme non conjuguée de 15 % et l'aire sous la courbe (ASC) de 38 %, sans aucun changement quant à l'exposition au CAM.

Inducteur puissant du CYP3A : L'utilisation concomitante de l'enfortumab védotine avec la rifampine (un inducteur puissant du CYP3A qui induit aussi la P-gp) devrait diminuer la C_{max} de la MMAE sous sa forme non conjuguée de 28 % et l'ASC de 53 %, sans aucun changement quant à l'exposition au CAM.

Effets de l'enfortumab védotine sur les autres médicaments

L'utilisation concomitante de l'enfortumab védotine ne devrait pas influencer l'exposition au midazolam (un substrat du CYP2C9 sensible) ou à la digoxine (un substrat de la P-gp). Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains indiquent que la MMAE inhibe le CYP3A4/5 mais aucun autre isoforme du CYP450. La MMAE n'a pas stimulé l'activité des principales enzymes du CYP450 dans les cultures d'hépatocytes humains.

Les études *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat et n'est pas un inhibiteur du transporteur d'efflux P-glycoprotéine (P-gp). Les études *in vitro* ont déterminé que la MMAE n'était pas un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), de la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2), des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 ou 1B3 (OATP1B1 ou OATP1B3), du transporteur de cations organiques 2 (OCT2) ou du transporteur d'anions organiques 1 ou 3 (OAT1 ou OAT3). La MMAE n'était pas un inhibiteur de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), de la P-gp, de la BCRP, de la MRP2, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Sans objet puisque PADCEV est administré par perfusion intraveineuse.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'enfortumab védotine est un conjugué anticorps-médicament (CAM) dirigé contre la nectine-4, une protéine d'adhésion située sur la surface de la plupart des cellules urothéliales cancéreuses. Elle est composée d'un anticorps anti-IgG-kappa entièrement humain, conjugué à un agent perturbant les microtubules, la MMAE, par l'intermédiaire d'un segment de liaison clivable. Les données non cliniques semblent indiquer que l'activité anticancéreuse de l'enfortumab védotine résulte de la liaison du CAM aux cellules exprimant la nectine-4, suivie de l'internalisation du complexe CAM-nectine-4 et de la libération par clivage protéolytique de la MMAE. La libération de la MMAE perturbe le réseau des microtubules à l'intérieur de la cellule, entraînant un arrêt du cycle cellulaire et la mort des cellules par apoptose.

L'AGS-22M6E, un CAM biologiquement équivalent à l'enfortumab védotine, est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k conjugué à un médicament de forte affinité qui se lie à l'antigène nectine-4 humain. L'AGS-22M6E a démontré une activité cytotoxique dépendante de la dose contre les cellules cancéreuses exprimant la nectine-4 *in vitro* et a inhibé la croissance tumorale dans divers modèles de xénogreffes cancéreuses positives pour la nectine-4 humaine.

Les études comparatives pharmacodynamiques de l'AGS-22M6E (dérivé d'un hybridome) et de l'enfortumab védotine (dérivée de CHO) ont confirmé une affinité de liaison, une cytotoxicité et une efficacité *in vivo* comparables entre les deux conjugués anticorps-médicament. De plus, le profil d'innocuité et la pharmacocinétique de l'AGS-22M6E et de l'enfortumab védotine étaient comparables chez les macaques cynomolgus.

10.2 Pharmacodynamie

Dans une analyse de réponse à l'exposition, une exposition plus élevée a été associée à une plus grande incidence de certains effets indésirables (p. ex. une neuropathie périphérique de grade II ou supérieur, une hyperglycémie de grade III ou supérieur).

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'enfortumab védotine sur la durée de la repolarisation ventriculaire cardiaque a été évalué chez 17 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique ayant reçu de l'enfortumab védotine les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Selon une modélisation de l'intervalle QTcF en fonction de la concentration, il a été estimé que le changement de la moyenne de population de l'intervalle QTcF de 6,17 (10,5) millisecondes (changement par rapport à la référence, intervalle de confiance [IC] à 95 % unilatéral supérieur) se produirait lorsque la moyenne géométrique de la C_{max} atteindrait 20,1 mcg/mL pour le CAM. Pour la MMAE, il a été estimé que le

changement de la moyenne de population de l'intervalle QTcF (IC à 95 % unilatéral supérieur) de -3,14 (9,52) millisecondes se produirait lorsque la moyenne géométrique de la C_{max} atteindrait 3,94 ng/mL. À la dose recommandée de 1,25 mg/kg, l'enfortumab védotine n'a pas eu d'effet important sur l'allongement de l'intervalle QTc (> 20 ms).

10.3 Pharmacocinétique

L'analyse pharmacocinétique de population incluait les données de 748 patients et se fondait sur trois études de phase I, une étude de phase II et une étude de phase III. La pharmacocinétique de l'enfortumab védotine a été caractérisée après l'administration d'une seule dose et de plusieurs doses chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique ou ayant d'autres tumeurs solides.

Les concentrations maximales du CAM ont été observées vers la fin de l'administration de la perfusion intraveineuse (estimation médiane de 0,03 jour [environ 0,72 heure]), et les concentrations maximales de la MMAE ont été observées environ 2 jours après l'administration de la dose d'enfortumab védotine. Après l'administration répétée d'enfortumab védotine à 1,25 mg/kg les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, une accumulation minimale, voire nulle, du CAM ou de la MMAE a été observée. Les concentrations du CAM et de la MMAE semblaient atteindre un état d'équilibre après 1 cycle.

Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'enfortumab védotine dans le cancer urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique

	CAM Moyenne (± É.-T.)	MMAE non conjuguée Moyenne (± É.-T.)
C_{max}	28 (6,1) mcg/mL	5,5 (3) ng/mL
ASC_{0-28j}	110 (26) mcg·j/mL	85 (50) ng·j/mL
$C_{min,0-28j}$	0,31 (0,18) mcg/mL	0,81 (0,88) ng/mL

C_{max} = concentration maximale, ASC_{0-28j} = aire sous la courbe, concentration-temps de zéro à 28 jours, $C_{min,0-28j}$ = concentration pré-dose le jour 28, É.-T. = écart-type

Absorption :

PADCEV est administré par perfusion intraveineuse et est, en conséquence, immédiatement et entièrement biodisponible.

Distribution :

L'estimation moyenne du volume de distribution à l'état d'équilibre du CAM était de 12,8 L après l'administration de 1,25 mg/kg d'enfortumab védotine.

In vitro, la liaison de la MMAE aux protéines plasmatiques humaines variait de 68 à 82 %. Il est peu probable que la MMAE déplace des médicaments se liant fortement aux protéines ou soit déplacée par ceux-ci. Les études *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat de la glycoprotéine-P.

Métabolisme :

Une petite fraction de la MMAE libérée de l'enfortumab védotine est métabolisée. Les études *in vitro*

indiquent que le métabolisme de la MMAE résulte principalement de l'oxydation par le CYP3A4.

Élimination :

La clairance (Cl) moyenne du CAM et de la MMAE non conjuguée chez les patients s'élevait à 0,114 L/h et à 2,11 L/h, respectivement.

Une baisse multiexponentielle de l'élimination du CAM a été observée avec une demi-vie de 3,6 jours.

L'élimination de la MMAE semblait limitée par son taux de libération de l'enfortumab védotine. Une baisse multiexponentielle de l'élimination de la MMAE a été observée avec une demi-vie de 2,6 jours.

L'excrétion de la MMAE se fait principalement dans les selles, et en plus petite proportion dans l'urine. Environ 24 % de la quantité totale de MMAE contenue dans une dose unique d'un autre CAM ont été retrouvés dans les selles et l'urine sous une forme inchangée, sur une période de 1 semaine. La majorité de la MMAE recouvrée a été excrétée dans les selles (72 %). Un profil d'excrétion similaire est attendu pour la MMAE après l'administration de l'enfortumab védotine.

Populations particulières et états pathologiques

Origine ethnique : Selon l'analyse pharmacocinétique de population (69 % [519/748] de Blancs, 21 % [158/748] d'Asiatiques, 1 % [10/748] de Noirs et 8 % [61/748] d'une autre origine ou d'origine inconnue), l'origine ethnique n'a pas d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'enfortumab védotine.

Sexe : Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe (73 % [544/748] d'hommes) ne joue pas un rôle déterminant dans la pharmacocinétique de l'enfortumab védotine.

Enfants : La pharmacocinétique de l'enfortumab védotine n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées : L'analyse pharmacocinétique de population montre que l'âge (min.-max. : 24-90 ans; 60 % [450/748] > 65 ans, 19 % [143/748] > 75 ans) ne joue pas un rôle déterminant dans la pharmacocinétique de l'enfortumab védotine.

Insuffisance hépatique : Éviter l'utilisation de PADCEV chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh). Selon l'analyse pharmacocinétique de population utilisant les données d'études cliniques recueillies chez des patients atteints d'un cancer urothélial métastatique, aucune différence significative d'exposition au CAM n'a été observée; et une augmentation de 37 % de l'ASC pour la MMAE non conjuguée a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine de 1 à 1,5 × la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'AST < LSN, ou taux de bilirubine ≤ LSN et taux d'AST > LSN, n = 65) en comparaison avec les patients ayant une fonction hépatique normale. En outre, dans le groupe de l'étude EV-301 traité par PADCEV, 53,6 % des patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 45,3 % des patients ayant une fonction hépatique normale ont présenté des effets indésirables graves apparus pendant le traitement. L'enfortumab védotine n'a été étudié que chez un nombre restreint de patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 3) et n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'effet de la transplantation hépatique sur la pharmacocinétique du CAM ou de la MMAE non conjuguée est inconnu.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du CAM et de la MMAE non conjuguée a été évaluée après l'administration de 1,25 mg/kg d'enfortumab védotine chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine; Cl_{Cr} > 60 à 90 mL/min; n = 272), modérée (Cl_{Cr} 30 à 60 mL/min; n = 315) et sévère (Cl_{Cr} < 30 mL/min; n = 25). Aucune différence significative d'exposition au CAM ou à

la MMAE non conjuguée n'a été observée dans l'ASC chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère en comparaison aux patients ayant une fonction rénale normale. L'effet de l'insuffisance rénale terminale avec ou sans dialyse sur la pharmacocinétique du CAM ou de la MMAE non conjuguée est inconnu.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons de PADCEV réfrigérés entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) dans leur emballage d'origine. Ne pas congeler. Ne pas secouer.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

PADCEV est un agent antinéoplasique. Respecter les procédures de manipulation et d'élimination locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

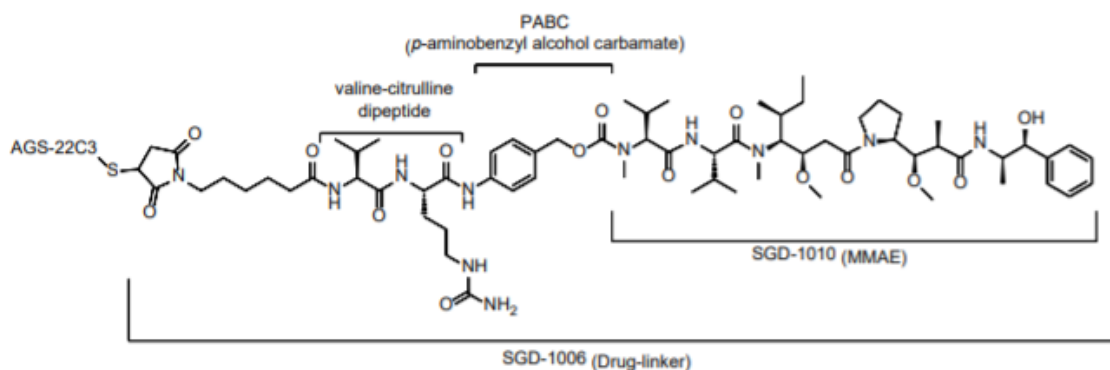
Dénomination commune : enfortumab védotine

Nom chimique : IgG₁-k AGS-22C3 liée de façon covalente à la MMAE

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆₇₅₄H₁₀₄₄₂N₁₇₅₀O₂₁₄₄S₄₆

Masse moyenne : 151 935 Da

Formule développée :



Caractéristiques du produit

L'enfortumab védotine est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps monoclonal IgG1-kappa (AGS-22C3) dirigé contre la nectine-4, entièrement humain, exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), conjugué à un agent perturbant les microtubules, la monométhylauristatine E (MMAE), par l'intermédiaire d'un segment de liaison maleimidocaproyl valine-citrulline (vc) clivable par protéases.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Carcinome urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique qui a été traité auparavant

Étude EV-301

Tableau 8 : Résumé du plan de l'étude EV-301, enfortumab védotine contre chimiothérapie chez des patients déjà traités, atteints d'un carcinome urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voies d'administration et durée	Nombre de sujets
EV-301	À répartition aléatoire, en mode ouvert, de phase III, multicentrique Sujets répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit l'enfortumab védotine ou la chimiothérapie	Administration par voie i.v. de 1,25 mg/kg de PADCEV (enfortumab védotine pour injection), sur environ 30 minutes, les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable	PADCEV (n = 301) Chimiothérapie (n = 307) Total (N = 608)

L'efficacité de PADCEV a été évaluée dans une étude de phase III (EV-301) menée en mode ouvert, à répartition aléatoire, multicentrique à laquelle participaient 608 patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base de platine et un inhibiteur du PD-1 ou du PD-L1. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1 pour recevoir PADCEV ou une des chimiothérapies suivantes, selon la décision de l'investigateur, avant la répartition aléatoire : docétaxel (38 %), paclitaxel (36 %) ou vinflunine (26 %). La répartition aléatoire a été stratifiée par l'échelle de statut de performance ECOG (0 ou 1), la région (Europe occidentale ou États-Unis ou le reste du monde) et la présence de métastases hépatiques (oui ou non).

Étaient exclus de l'étude les patients qui présentaient des métastases du système nerveux central évolutives, des symptômes cardiaques (dont l'insuffisance cardiaque congestive) correspondant aux classes III et IV de la New York Heart Association, une insuffisance rénale sévère, une neuropathie sensitive ou motrice de grade II ou supérieur, ou un diabète non maîtrisé défini comme un taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) ≥ 8 % ou un taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % associé à des symptômes du diabète.

Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patients et des caractéristiques de la maladie au départ dans l'étude EV-301

	PADCEV (n = 301)	Chimiothérapie (n = 307)	Total (N = 608)
Âge médian, en année (plage)	68,0 (34,0; 85,0)	68,0 (30,0; 88,0)	68,0 (30,0; 88,0)
Catégorie d'âge, n (%)			
< 65 ans	108 (35,9)	111 (36,2)	219 (36,0)

	PADCEV (n = 301)	Chimiothérapie (n = 307)	Total (N = 608)
65 à < 75 ans	141 (46,8)	128 (41,7)	269 (44,2)
≥ 75 ans	52 (17,3)	68 (22,1)	120 (19,7)
Sexe, n (%)			
Hommes	238 (79,1)	232 (75,6)	470 (77,3)
Femmes	63 (20,9)	75 (24,4)	138 (22,7)
Origine ethnique			
Blancs	159 (52,8)	155 (50,5)	314 (51,6)
Asiatiques	97 (32,2)	103 (33,6)	200 (32,9)
Noirs	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
ECOG de référence, n (%)			
0	120 (39,9)	124 (40,4)	244 (40,1)
1	181 (60,1)	183 (59,6)	364 (59,9)
Métastases viscérales, n (%)	234 (77,2)	250 (81,7)	484 (79,7)
Métastases hépatiques, n (%)	93 (30,9)	95 (30,9)	188 (30,9)
Type de traitement antérieur à base de platine, n (%)			
À base de cisplatine uniquement	193 (64,1)	190 (61,9)	383 (63,0)
À base de carboplatine uniquement	74 (24,6)	85 (27,7)	159 (26,2)
À base de cisplatine et de carboplatine	34 (11,3)	31 (10,1)	65 (10,7)

Trente-quatre pour cent des patients présentaient des tumeurs situées dans les voies supérieures, dont le pelvis rénal et l'uretère. Chez 76 % des patients, l'histologie du carcinome à cellules transitionnelles (CCT) était pure; 14 % des patients présentaient d'autres variantes histologiques du CCT et 10 % des patients présentaient des tumeurs dont l'histologie était différente, dont l'adénocarcinome et le carcinome à cellules squameuses. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (min.-max. : 1-≥ 3). Le nombre de lignes de traitement antérieur était de 1, 2 et ≥ 3 chez respectivement 13 %, 74 % et 13 % des patients traités par PADCEV qui avaient reçu un traitement antérieur. En outre, plus de 98 % des patients de ce groupe utilisaient un inhibiteur de points de contrôle; 55 % recevaient un inhibiteur du PD-1 et 44 % recevaient un inhibiteur du PD-L1.

14.2 Résultats de l'étude

Carcinome urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique qui a été traité auparavant

Étude EV-301

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). La survie sans progression

(SSP) et le taux de réponse globale (TRG) selon une évaluation de l'investigateur fondée sur les critères RECIST v1.1 étaient des critères secondaires. La durée médiane du suivi de cette étude a été de 11,1 mois. Les résultats sont résumés au tableau 10 et aux figures 1 et 2.

Tableau 10 : Résultats de l'étude EV-301 sur le carcinome urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique qui avait été traité auparavant

Critère d'évaluation	PADCEV n = 301	Chimiothérapie n = 307
Survie globale		
Nombre (%) de patients présentant des événements	134 (44,5)	167 (54,4)
Médiane en mois (IC à 95 %)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,70 (0,56, 0,89)	
Valeur <i>p</i> unilatérale	0,00142*	
Survie sans progression*		
Nombre (%) de patients présentant des événements	201 (66,8)	231 (75,2)
Médiane en mois (IC à 95 %)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,62 (0,51, 0,75)	
Valeur <i>p</i> unilatérale	< 0,00001 [‡]	
Taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle)		
TRG (IC à 95 %)	40,6 (35,0, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
Valeur <i>p</i> unilatérale	< 0,001	
Taux de réponse complète (%)	4,9	2,7
Taux de réponse partielle (%)	35,8	15,2

* Selon un test de Mantel-Haenszel stratifié. Les facteurs de stratification étaient l'échelle de statut de performance ECOG, la région et les métastases hépatiques. Limite d'efficacité prédéterminée = 0,00679.

[‡] Selon un test de Mantel-Haenszel stratifié. Les facteurs de stratification étaient l'échelle de statut de performance ECOG, la région et les métastases hépatiques. Limite d'efficacité prédéterminée = 0,02189.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale

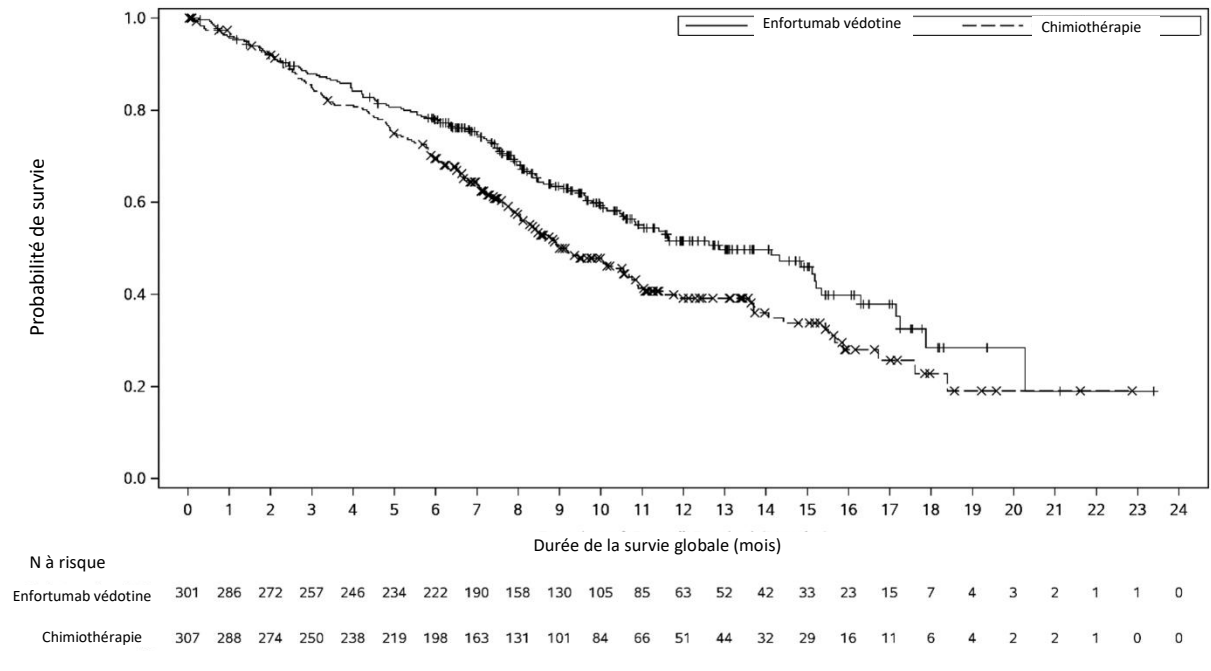
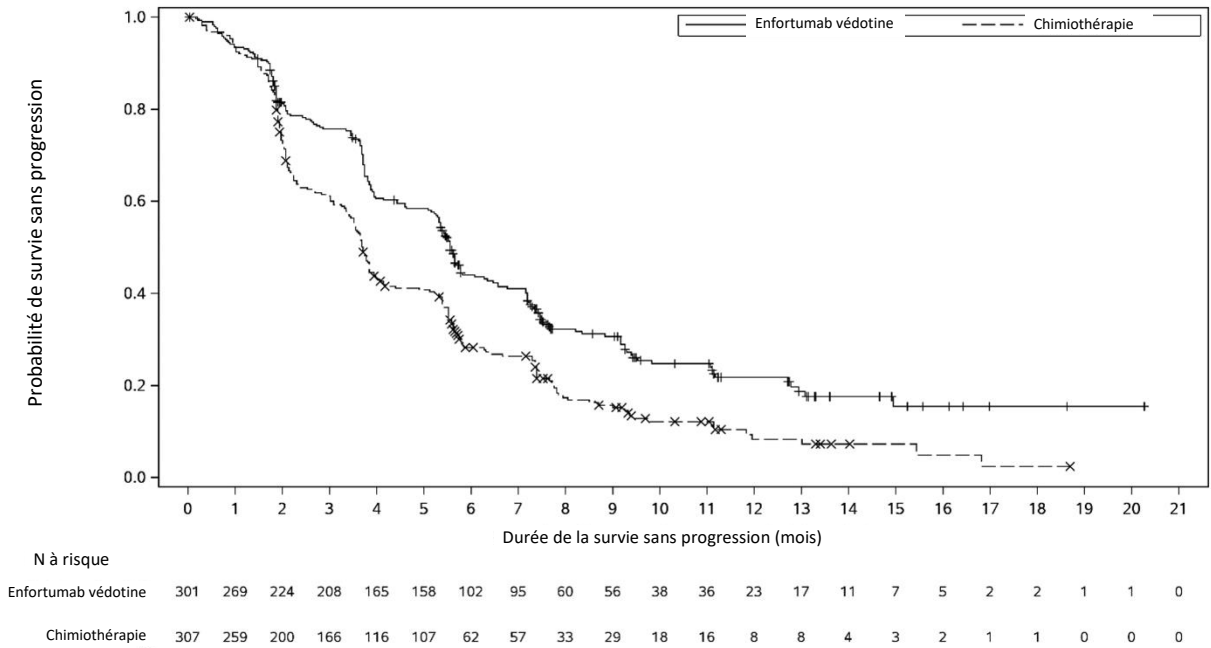


Figure 2: Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression



14.4 Immunogénicité

L'immunogénicité de l'enfortumab védotine administré à une dose de 1,25 mg/kg a été testée chez 590 patients au total; un résultat positif a été confirmé chez 15 patients au départ pour les anticorps antithérapeutiques, et chez les patients qui avaient eu un résultat négatif au départ (n = 575), un total de 16 (2,8 %) patients ont obtenu un résultat positif après le début de l'étude (13 de façon transitoire et 3 de façon persistante). En raison du nombre restreint de patients présentant des anticorps dirigés contre PADCEV, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité, l'innocuité ou la pharmacocinétique.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Des lésions cutanées ont été notées dans des études de toxicité à doses répétées conformes aux bonnes pratiques de laboratoire ont été menées chez des rats (≥ 5 , chez lesquels l'administration qui ont reçu par voie intraveineuse des doses de 2, 5 ou 10 mg/kg; 2 une fois l'exposition générale chez l'humain) et chez des singes (≥ 1 mg/kg; 0,7 fois l'exposition générale chez l'humain). Les changements cutanés étaient entièrement réversibles et avaient disparu à la fin de la par semaine pendant 4 semaines pour un total de 4 doses. Par la suite, il y avait soit avait été suivie d'une période de rétablissement de 6 semaines., soit des doses de 0,5, 2 ou 5 mg/kg étaient administrées une fois par semaine pendant 13 semaines. Des études de toxicité à doses répétées conformes aux bonnes pratiques de laboratoire ont aussi été menées chez des macaques cynomolgus, chez lesquels l'administration par voie intraveineuse de 1, 3 ou 6 mg/kg une fois par semaine pendant 4 semaines avait été suivie d'une période de rétablissement de 6 semaines. Le profil de toxicité chez les macaques a été comparable à celui observé chez les rats. Une mortalité a été observée tant chez les rats que chez les macaques à des niveaux d'exposition initiaux qui étaient au moins 6 fois plus élevés que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Les principaux organes touchés par la toxicité chez les rats et les macaques ont été la peau et le site d'injection (abrasions, plaies, rougeur/sécheresse de la peau, avec inflammation, hyperplasie épidermique, hyperkératose, ulcères et nécrose de cellules isolées de l'épiderme et/ou des annexes), la moelle osseuse (moelle osseuse pauvre et réduction du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de neutrophiles et d'éosinophiles) et les organes sexuels des mâles (testicules, épидидyme, prostate, glandes mammaires et vésicules séminales, dont augmentation du nombre de figures mitotiques et dégénérescence des tubules séminifères, et hypospermie dans l'épididyme). Les autres organes cibles touchés par la toxicité ont été les glandes mammaires, le tissu lymphoïde (réduction de la cellularité et augmentation du nombre de figures mitotiques), le foie (augmentations transitoires des enzymes hépatiques et augmentation du nombre de figures mitotiques), les yeux (augmentation minime du nombre de figures mitotiques dans la cornée sans corrélation avec l'examen ophtalmologique dans l'étude de 13 semaines menée chez les rats) et les voies gastro-intestinales (augmentation du nombre de figures mitotiques dans l'épithélium des intestins).

Des observations cutanées reliées à la dose ont été faites chez les rats et les macaques cynomolgus à des niveaux d'exposition correspondant respectivement à environ 2 à 3 fois et 1 fois le niveau

d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée. Dans la moelle osseuse, des observations reliées à la dose ont été faites à des niveaux d'exposition d'environ 2 à 3 fois le niveau d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée. Chez les rats mâles, une toxicité pour la reproduction a été observée à toutes les doses. Tous les effets toxiques observés avaient disparu après une période de rétablissement de 6 semaines, sauf ceux sur les testicules. Chez les rats, l'ASC à la dose de 5 mg/kg, dose maximale tolérée, a été environ 2 à 3 fois plus élevée que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée. Chez les macaques, l'ASC à la dose sans effet nocif observé (DSENO), soit 3 mg/kg, a été environ 3 fois plus élevée que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

Cancérogénicité :

Aucune étude sur la cancérogénicité avec l'enfortumab védotine-ejfv ou l'agent cytotoxique à petite molécule (MMAE) n'a été menée.

Génotoxicité :

La MMAE était génotoxique dans le test du micronoyau de moelle osseuse de rat par un effet aneugène. Cet effet est cohérent avec l'effet pharmacologique de la MMAE en tant qu'agent perturbant les microtubules. La MMAE ne s'est pas avérée mutagène dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) ou le test de mutation directe L5178Y sur cellules de lymphome de souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Diminution de la fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée concernant l'enfortumab védotine-ejfv ou la MMAE. Cependant, des études de toxicité à doses répétées menées chez les rats indiquent que l'enfortumab védotine-ejfv est susceptible d'altérer la fonction reproductive et la fertilité masculines.

L'administration de doses hebdomadaires ≥ 2 mg/kg (environ 1 fois le niveau d'exposition chez l'humain à la dose recommandée) a été associée à une réduction du poids des testicules et de l'épididyme. Les observations histopathologiques comprenaient une dégénérescence/atrophie des cellules germinales et une perte de cellules germinales dans les tubules séminifères, ainsi que des spermatides et des figures mitotiques anormales dans les testicules. Les observations microscopiques dans l'épididyme comprenaient débris de cellules luminales, hypospermie et spermatides anormales. Les altérations des testicules et de l'épididyme n'avaient pas disparu après la période de rétablissement.

Toxicité développementale

Dans une étude de toxicologie sur le développement embryofœtal menée chez les rats, l'enfortumab védotine a entraîné une diminution du gain de poids maternel liée à la dose (2 ou 5 mg/kg) et une réduction de la consommation alimentaire à la dose de 5 mg/kg. Les observations cliniques comprenaient une perte de fourrure aux deux paliers de dose (un animal par palier de dose) ainsi qu'une formation de croûtes sur le dos ou le ventre chez un animal à la dose de 5 mg/kg.

Une toxicité fœtale a été observée pour les deux paliers de dose, c'est-à-dire 2 mg/kg et 5 mg/kg (1 fois et 3 fois la C_{max} chez l'humain, respectivement), avec une portée plus petite pour le palier de dose de 2 mg/kg et la perte complète de la portée pour le groupe recevant la dose de 5 mg/kg/jour. La diminution de la taille de la portée se reflétait dans une augmentation des résorptions précoces. Le poids fœtal moyen des fœtus survivants au palier de dose de 2 mg/kg était réduit par rapport au témoin.

Des effets toxiques maternels, une létalité embryofœtale, une réduction du poids des fœtus et des malformations structurelles ont été observés avec une dose d'enfortumab védotine de 2 mg/kg (exposition semblable à l'exposition clinique à la dose recommandée) et une dose de 0,2 mg/kg de MMAE (C_{\max} 1,1 fois la C_{\max} chez l'humain à la dose clinique recommandée) administrées aux jours 6 et 13 de gestation. Les observations comprenaient des malformations structurelles (rotation anormale des pattes postérieures, doigt manquant aux pattes antérieures, langue pendante, laparoschisis et agnathie) et des anomalies squelettiques (sternèbres asymétriques, sternèbres fusionnées, ossification incomplète des sternèbres et malformation des sternèbres, ossification unilatérale des corps vertébraux thoraciques et arcade cervicale difforme ou fusionnée).

Toxicologie particulière :

Aucune étude de toxicologie particulière n'a été menée.

Toxicité chez les jeunes animaux :

Aucune étude portant sur la toxicité n'a été menée chez de jeunes animaux.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PADCEV

enfortumab védotine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **PADCEV** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit.

Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PADCEV** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on PADCEV?

PADCEV est un médicament utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer de la vessie ou d'un cancer des voies urinaires (bassinot du rein, uretère ou urètre) qui s'est étendu ou qui ne peut pas être enlevé chirurgicalement. Vous pouvez utiliser PADCEV si vous avez reçu une chimiothérapie contenant du platine et un médicament d'immunothérapie.

Mises en garde et précautions importantes

- Réactions cutanées : Des réactions cutanées sévères et mortelles, y compris un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, sont survenues chez des patients traités par PADCEV (voir la section *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PADCEV?*)
- Hyperglycémie (sucre sanguin élevé) : Une hyperglycémie, affection grave appelée acidocétose diabétique, et des décès sont survenus chez des patients traités par PADCEV qui présentaient ou non un diabète (voir la section *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PADCEV?*)

Comment PADCEV agit-il?

PADCEV contient de l'enfortumab védotine. L'enfortumab védotine se compose de deux parties. Une partie appartient au groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux ou AcM; l'autre, à un groupe de médicaments appelés antimitotiques. Ce traitement tue la cellule cancéreuse une fois que l'anticorps l'a trouvée.

Quels sont les ingrédients de PADCEV?

Ingrédient médicamenteux : enfortumab védotine

Ingrédients non médicamenteux : monochlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 20, tréhalose dihydraté

PADCEV se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

PADCEV se présente sous la forme de flacons à usage unique contenant 20 mg ou 30 mg d'enfortumab védotine pour injection.

N'utilisez pas PADCEV dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à l'enfortumab védotine ou à un ingrédient quelconque contenu dans ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir PADCEV, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament.

Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents d'hyperglycémie ou de diabète;
- vous avez un des problèmes de peau suivants qui pourraient être le signe d'une réaction :
 - éruption ou démangeaison qui continue à s'aggraver ou qui revient après le traitement;
 - cloque ou desquamation;
 - plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge, ou une peau autour du pénis ou du vagin;
 - fièvre ou symptômes grippaux ou des ganglions lymphatiques enflés;
- vous ressentez actuellement des engourdissements ou des fourmillements dans les mains ou les pieds;
- vous avez des problèmes oculaires comme des yeux très secs et/ou une vision trouble
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de reins.

Autres mises en garde

Patientes :

- PADCEV pourrait présenter un risque pour votre enfant à naître et vous ne devez pas l'utiliser si vous êtes enceinte.
- Si vous pouvez devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant que vous ne commenciez le traitement par PADCEV.
- Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée de votre traitement et au moins 6 mois après avoir arrêté PADCEV.
- On ignore si PADCEV passe dans le lait maternel humain et s'il pourrait nuire à votre bébé. Vous ne devrez pas allaiter pendant la durée de votre traitement et au moins 6 mois après avoir arrêté PADCEV.

Patients dont les partenaires sont enceintes, pourraient être enceintes ou pourraient le devenir :

- Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée de votre traitement et au moins 4 mois après avoir arrêté PADCEV.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PADCEV :

- Certains médicaments pourraient modifier la quantité de PADCEV dans votre corps, tels que le kétoconazole (un antifongique).

Comment PADCEV s'administre-t-il?

- PADCEV vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.
- PADCEV vous sera administré par perfusion intraveineuse (i.v.), dans une veine. L'administration du produit dure 30 minutes.
- PADCEV vous sera administré sur une période de 28 jours, soit un « cycle ». Ce médicament vous sera administré une fois par semaine, pendant 3 semaines, pour chaque cycle. Puis vous ferez une pause de 1 semaine avant de recommencer un nouveau cycle.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera le nombre de cycles de traitement dont vous avez besoin.
- Durant le traitement par ce médicament, il se peut que vous subissiez des analyses de sang.

Dose habituelle

La dose de PADCEV dépend de votre poids. La dose de départ habituelle pour ce médicament est de 1,25 mg pour chaque kilogramme de poids corporel, jusqu'à 100 kg. Votre professionnel de la santé peut être amené à interrompre ou à cesser la prise du médicament, ou à en réduire la dose. Cela peut arriver si vous présentez certains effets secondaires ou si votre maladie s'aggrave.

Surdose

Il est peu probable que vous receviez trop de PADCEV, car vous serez étroitement surveillé par des professionnels de la santé pendant la perfusion.

Si vous pensez que vous avez pris ou reçu une trop grande quantité de PADCEV, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir PADCEV, faites tout ce qui est en votre

pouvoir pour recevoir la dose omise le plus tôt possible. Les doses doivent être administrées avec au moins 1 semaine d'écart.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PADCEV?

Lorsque vous prenez ou recevez PADCEV, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- faible quantité de globules rouges (anémie)
- faible nombre d'un type de globules blancs appelé neutrophiles (neutropénie);
- mal de cœur (nausée)
- selles liquides (diarrhée)
- vomissements
- fatigue
- perte d'appétit
- mauvais goût dans la bouche
- éruption cutanée
- perte de cheveux
- perte de poids
- quantité élevée d'une enzyme appelée aspartate aminotransférase ou alanine aminotransférase
- démangeaisons
- faible nombre de plaquettes
- variations dans les tests des fonctions hépatique et rénale
- augmentation du taux d'acide urique dans le sang
- augmentation du taux de lipase
- peau sèche
- difficulté à dormir
- difficulté à aller à la selle (constipation)
- mal de ventre
- fièvre
- infection des voies urinaires
- douleur dans les muscles et les os
- saignement
- infection dans le sang

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hyperglycémie (sucre sanguin élevé) : besoin fréquent d'uriner, augmentation de la soif, vision brouillée		X	
Neuropathie périphérique (lésions au niveau des nerfs) : faiblesse, engourdissement et douleur dans les mains et les pieds		X	
FRÉQUENT			
Problèmes cardiaques (rythme cardiaque rapide) : cœur qui bat plus vite que d'habitude		X	
Problèmes oculaires : yeux secs, vision trouble		X	
Extravasation au site de perfusion (écoulement du médicament hors des vaisseaux sanguins) : rougeur, douleur, enflure, ecchymose (bleu) infection ou cloques au point de perfusion			X
Symptômes respiratoires et problèmes pulmonaires (inflammation des poumons) : toux, essoufflement, douleur thoracique		X	
RARE			
Réactions cutanées sévères (notamment le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique) : douleur cutanée étendue inexpliquée, cloques sur la peau et les muqueuses, urticaire,			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
gonflement de la langue, éruption cutanée rouge ou violette qui s'étend ou peau qui pèle sans raison apparente			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

PADCEV sera conservé par le professionnel de la santé, à l'hôpital ou à la clinique. Voici les détails sur la conservation de ce médicament :

Ne pas utiliser ce médicament après sa date de péremption. Cette date est indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après les lettres « EXP ». Votre professionnel de la santé vérifiera cette date avant de vous administrer ce médicament.

Conserver ce médicament entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas secouer le flacon. Ne pas exposer au soleil. Ne pas conserver le restant non utilisé de la solution pour perfusion en vue

de l'utiliser plus tard. Éliminer le médicament non utilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

Pour en savoir plus sur PADCEV :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.Seagen.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-833-944-6546.

Le présent feuillet a été rédigé par Seagen Inc.

PADCEV est une marque déposée de Seagen Inc. au Canada.

Dernière révision : 29 octobre 2021