

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Padcev 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Padcev 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Padcev 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 20 mg d'enfortumab vedotin.

Padcev 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 30 mg d'enfortumab vedotin.

Après reconstitution, chaque mL de solution contient 10 mg d'enfortumab vedotin.

L'enfortumab vedotin est composé d'un anticorps de type IgG1 kappa entièrement humain, conjugué à un agent de perturbation des microtubules, la monométhylauristatine E (MMAE), via un agent de liaison sensible au clivage protéolytique, la maléimidocaproyle valine-citrulline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée, blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Padcev en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Padcev doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Il convient d'assurer un accès veineux adéquat avant de commencer le traitement (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée d'enfortumab vedotin est de 1,25 mg/kg (jusqu'à 125 mg maximum pour les patients ≥ 100 kg) administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Tableau 1. Réduction de dose recommandée en cas d'effets indésirables

	Niveau de dose
Dose initiale	1,25 mg/kg jusqu'à 125 mg
Première réduction de dose	1,0 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

Modifications de dose

Tableau 2. Interruption, réduction et arrêt de l'administration des doses chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Effet indésirable	Sévérité*	Modification de dose*
Réactions cutanées	Suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) ou lésions bulleuses	Suspendre immédiatement le traitement et consulter un spécialiste.
	SSJ ou NET confirmé(e) ; grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêter définitivement.
	Grade 2 s'aggravant Grade 2 avec fièvre Grade 3	<ul style="list-style-type: none">• Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1• Envisager la consultation d'un spécialiste• Reprendre à la même dose ou envisager une réduction de dose d'un palier (voir Tableau 1)

Hyperglycémie	Glycémie > 13,9 mmol/L (> 250 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre jusqu'à l'amélioration de la glycémie élevée à $\leq 13,9$ mmol/L (≤ 250 mg/dL) • Reprendre le traitement à la même dose
Neuropathie périphérique	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre jusqu'à un grade ≤ 1 • À la première apparition, reprendre le traitement à la même dose • En cas de réapparition, suspendre jusqu'à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un palier (voir Tableau 1)
	Grade ≥ 3	Arrêter définitivement.

*La toxicité a été classée selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 du National Cancer Institute (Institut national de cancérologie USA) (NCI-CTCAE v5.0), où le grade 1 correspond à léger, le grade 2 à modéré, le grade 3 à sévère et le grade 4 à menaçant la vie du patient

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Altération de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère [clairance de la créatinine (ClCr) > 60–90 mL/min], modérée (ClCr 30–60 mL/min) ou sévère (ClCr 15–<30 mL/min). L'enfortumab vedotin n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) (voir rubrique 5.2).

Altération de la fonction hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération légère de la fonction hépatique [bilirubine totale de 1 à $1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) et indépendamment du taux d'ASAT, ou bilirubine totale \leq LSN et ASAT > LSN]. L'enfortumab vedotin a été évalué chez un nombre limité de patients présentant une altération modérée de la fonction hépatique et n'a pas été évalué chez des patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation d'enfortumab vedotin n'est pas justifiée dans la population pédiatrique pour l'indication de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique.

Mode d'administration

Padcev doit être administré par voie intraveineuse. La dose recommandée doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. L'enfortumab vedotin ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions cutanées

Les réactions cutanées associées à l'enfortumab vedotin sont dues à la liaison d'enfortumab vedotin à la nectine-4 exprimée dans la peau. La fièvre ou les symptômes grippaux peuvent être le premier signe d'une réaction cutanée sévère et, en cas de survenue, les patients doivent rester en observation.

Des réactions cutanées légères à modérées, principalement des éruptions maculo-papuleuses, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Des réactions cutanées indésirables sévères, dont des SSJ et des NET, d'issue fatale, sont également survenues chez des patients traités par enfortumab vedotin, principalement pendant le premier cycle de traitement. Dans les essais cliniques, le délai médian de survenue des réactions cutanées sévères était de 0,6 mois (intervalle : 0,1 à 6,4).

Les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées. En cas de réactions cutanées légères à modérées, un traitement approprié, tels que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques peut être envisagé. En cas de suspicion de SSJ ou de NET, ou si des lésions bulleuses apparaissent, le traitement doit être immédiatement suspendu et le patient doit être orienté vers un spécialiste ; la confirmation histologique, pouvant nécessiter la réalisation de plusieurs biopsies, est essentielle pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces, qui peuvent améliorer le pronostic. En cas de SSJ ou de NET confirmé, de réaction cutanée de grade 4 ou de réaction cutanée sévère récurrente, le traitement par Padcev doit être définitivement arrêté. En cas de réactions cutanées de grade 2 s'aggravant, de grade 2 avec fièvre ou de grade 3, le traitement doit être suspendu jusqu'à régression de la réaction à un grade ≤ 1 et la consultation d'un spécialiste doit être envisagée. Le traitement peut être repris à la même dose ou à dose réduite (réduction d'un palier de dose) (voir rubrique 4.2).

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie et d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des événements d'issue fatale, sont survenus chez des patients traités par enfortumab vedotin, avec ou sans diabète préexistant (voir rubrique 4.8). L'hyperglycémie est survenue plus fréquemment chez les patients présentant une hyperglycémie préexistante ou un indice de masse corporelle élevé ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Les patients avec une HbA1c $\geq 8 \%$ de base ont été exclus des études cliniques. La glycémie doit être surveillée avant

l'administration du traitement et régulièrement jusqu'à la fin du traitement, comme indiqué cliniquement chez les patients atteints ou à risque de diabète ou d'hyperglycémie. Si la glycémie est > 13,9 mmol/L (> 250 mg/dL), Padcev doit être suspendu jusqu'à ce que la glycémie soit ≤ 13,9 mmol/L (≤ 250 mg/dL) et l'hyperglycémie traitée de manière appropriée (voir rubrique 4.2).

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique, principalement de neuropathie périphérique sensitive, ont été rapportés avec l'enfortumab vedotin, y compris des réactions de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une neuropathie périphérique préexistante de grade ≥ 2 ont été exclus des études cliniques. Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes d'une neuropathie périphérique, car ces patients peuvent nécessiter un report, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par enfortumab vedotin (voir Tableau 1). Padcev doit être définitivement interrompu en cas de neuropathie périphérique de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2).

Affections oculaires

Des affections oculaires, principalement la sécheresse oculaire, sont survenues chez des patients traités par enfortumab vedotin (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute affection oculaire. Les larmes artificielles peuvent être utilisées en prévention de la sécheresse oculaire. Si les symptômes oculaires ne s'améliorent pas, voire s'aggravent, il convient d'orienter le patient vers un examen ophtalmologique.

Extravasation au site de perfusion

Des lésions des tissus mous et de la peau ont été observées après l'administration d'enfortumab vedotin lorsqu'une extravasation est survenue (voir rubrique 4.8). Il convient d'assurer un bon accès veineux avant de commencer l'administration de Padcev et de surveiller une éventuelle extravasation au site de perfusion pendant l'administration. En cas d'extravasation, arrêter la perfusion et surveiller les effets indésirables.

Toxicité embryo-fœtale et contraception

Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus (voir rubriques 4.6 et 5.3). Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de réaliser un test de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par enfortumab vedotin, ainsi que d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 12 mois au moins après l'arrêt de celui-ci. Il est conseillé aux hommes traités avec enfortumab vedotin de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 9 mois après l'administration de la dernière dose de Padcev.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec l'enfortumab vedotin n'a été réalisée. L'administration concomitante d'enfortumab vedotin et de médicaments métabolisés par le CYP3A4 (substrats) ne présente pas de risque cliniquement pertinent d'induire des interactions pharmacocinétiques (voir rubriques 5.2).

Effets d'autres médicaments sur l'enfortumab vedotin

Inhibiteurs, substrats ou inducteurs du CYP3A4

D'après un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK), l'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin et de kétoconazole (inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant du CYP3A) devrait augmenter l'exposition de la C_{max} de la MMAE non conjuguée et de l'ASC dans une moindre mesure, sans aucune modification de l'exposition à l'ADC (*antibody drug conjugate*). Il convient d'être prudent en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A4. Les patients recevant un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, téli-thromycine, voriconazole) doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite afin de détecter tout signe de toxicité.

La MMAE non conjuguée ne devrait pas modifier l'ASC des médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A4 (par ex. midazolam).

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) pourraient réduire l'exposition de la MMAE non conjuguée avec un effet modéré (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception des hommes et des femmes

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer dans les 7 jours précédant le début du traitement. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 12 mois après l'arrêt du traitement. Il est conseillé aux hommes traités avec enfortumab vedotin de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 9 mois après l'administration de la dernière dose de Padcev.

Grossesse

Selon les résultats d'études effectuées chez l'animal, Padcev peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Des études sur le développement embryo-fœtal chez les rates ont montré que l'administration intraveineuse d'enfortumab vedotin a entraîné une réduction du nombre de fœtus viables, une diminution de la taille des portées ainsi qu'une augmentation des résorptions précoces (voir rubrique 5.3). Padcev n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Allaitement

On ignore si l'enfortumab vedotin est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Padcev et pendant au moins 6 mois après la dernière dose.

Fertilité

Chez le rat, l'administration de doses répétées d'enfortumab vedotin a entraîné une toxicité testiculaire et pourrait affecter la fertilité masculine. La MMAE possède des propriétés aneugéniques (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités avec ce médicament de faire congeler et conserver des échantillons de leur sperme avant le traitement. Il n'existe pas de données sur l'effet de Padcev sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Padcev n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'enfortumab vedotin ont été les suivants : alopecie (48,8 %), fatigue (46,8 %), diminution de l'appétit (44,9 %), neuropathie périphérique sensitive (38,7 %), diarrhée (37,6 %), nausée (36 %), prurit (33,4 %), dysgueusie (29,9 %), anémie (26,5 %), perte de poids (23,4 %), éruption maculo-papuleuse (22,9 %), sécheresse cutanée (21,6 %), vomissement (18,4 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (15,3 %), hyperglycémie (13,1 %), sécheresse oculaire (12,8 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (12,1 %) et éruption cutanée (10,4 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été la diarrhée (2 %) et l'hyperglycémie (2 %). Neuf pour cent des patients ont arrêté définitivement l'enfortumab vedotin en raison d'effets indésirables ; l'effet indésirable le plus fréquent (≥ 2 %) entraînant une interruption du traitement était la neuropathie périphérique sensitive (4 %). Des effets indésirables entraînant une interruption du traitement sont survenus chez 44 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une interruption du traitement étaient la neuropathie périphérique sensitive (15 %), la fatigue (7 %), l'éruption maculo-papuleuse (4 %), l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (4 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (4 %), l'anémie (3 %), la diarrhée (3 %) et l'hyperglycémie (3 %). Trente pour cent des patients ont présenté un effet indésirable nécessitant une réduction de la dose ; les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) entraînant une réduction de la dose étaient la neuropathie périphérique sensitive (10 %), la fatigue (5 %), l'éruption maculo-papuleuse (4 %) et la diminution de l'appétit (2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de l'enfortumab vedotin en monothérapie a été évaluée chez 680 patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique recevant 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 d'un

cycle de 28 jours dans des études cliniques (voir Tableau 3). Les patients étaient exposés à l'enfortumab vedotin pour une durée médiane de 4,7 mois (intervalle de 0,3 à 34,8 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont répertoriés dans cette rubrique par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquence indéterminée ¹	Neutropénie, neutropénie fébrile, diminution du nombre de neutrophiles
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperglycémie, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, dysgueusie
Fréquent	Neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivo-motrice, paresthésie, hypoesthésie, troubles de la démarche, faiblesse musculaire
Peu fréquent	Polyneuropathie démyélinisante, polyneuropathie, neurotoxicité, dysfonction motrice, dysesthésie, atrophie musculaire, névralgie, paralysie du nerf sciatique poplitée externe, déficit sensoriel, sensation de brûlure de la peau, sensation de brûlure
Affections oculaires	
Très fréquent	Sécheresse oculaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, vomissement, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, prurit, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, sécheresse cutanée
Fréquent	Éruption d'origine médicamenteuse, exfoliation cutanée, conjonctivite, dermatite bulleuse, cloque, stomatite, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, eczéma, érythème, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse
Peu fréquent	Dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, éruption avec exfoliation, pemphigoïde, éruption maculo-vésiculeuse, dermatite, dermatite allergique, dermatite de contact, intertrigo, irritation cutanée, dermatite de stase, bulle hémorragique
Fréquence indéterminée ¹	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique, exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Extravasation au site de perfusion
Investigations	
Très fréquent	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, perte de poids

¹Issus de l'expérience post-commercialisation mondiale.

Description de certains effets indésirables

Immunogénicité

Un total de 590 patients a fait l'objet de test d'immunogénicité à l'enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ; 15 patients ont été confirmés positifs à l'inclusion aux anticorps anti-médicaments (AMA), et chez les patients qui étaient négatifs à l'inclusion (n = 575), 16 patients (2,8 %) étaient positifs après l'inclusion (13 de manière temporaire et 3 de manière définitive). En raison du nombre limité 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, la sécurité ou la pharmacocinétique.

Réactions cutanées

Dans les études cliniques, des réactions cutanées sont survenues chez 55 % (375) des 680 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Des réactions cutanées sévères (grade 3 ou 4) sont survenues chez 13 % (85) des patients, et, dans la majorité des cas, il s'agissait d'éruption maculo-papuleuse, d'éruption érythémateuse, d'éruption d'origine médicamenteuse. Le délai médian d'apparition des réactions cutanées sévères était de 0,62 mois (intervalle : 0,1 à 6,4 mois). Des réactions cutanées graves sont survenues chez 3,8 % (26) des patients.

Dans l'étude clinique EV-201 (n = 214), parmi les patients qui ont eu des réactions cutanées, la résolution de l'évènement a été rapportée chez 75 % des patients et une amélioration partielle a été rapportée chez 14 % des patients (voir rubrique 4.4).

Hyperglycémie

Dans les études cliniques, une hyperglycémie (glycémie > 13,9 mmol/L) est survenue chez 14 % (98) des 680 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Des événements graves d'hyperglycémie sont survenus chez 2,2 % des patients, 7 % des patients ont développé une hyperglycémie sévère (grade 3-4) et 0,3% des patients ont présenté des évènements d'issue fatale, parmi lesquels un cas d'hyperglycémie et un cas d'acidocétose diabétique. L'incidence de l'hyperglycémie de grade 3-4 a augmenté de manière constante chez les patients avec un indice de masse corporelle plus élevé ainsi que chez les patients présentant une hémoglobine A1c plus élevée à l'inclusion (HbA1c). Le délai médian de survenue de l'hyperglycémie était de 0,6 mois (intervalle : 0,1 à 20,3).

Dans l'étude clinique EV-201 (n = 214), lors de la dernière évaluation, la résolution de l'hyperglycémie a été rapportée chez 61 % des patients et une amélioration partielle a été rapportée chez 19 % des patients (voir rubrique 4.4).

Neuropathie périphérique

Dans les études cliniques, une neuropathie périphérique est survenue chez 52 % (352) des 680 patients traités par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Quatre pour cent des patients ont présenté une neuropathie périphérique sévère (grade 3-4), incluant des manifestations sensitives et motrices. Le délai médian de survenue d'une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 était de 4,6 mois (intervalle : 0,1 à 15,8).

Dans l'étude clinique EV-201 (n = 214), lors de la dernière évaluation, la résolution de la neuropathie périphérique a été rapportée chez 19 % des patients et une amélioration partielle a été rapportée chez 39 % des patients (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

Dans les études cliniques, 30 % des patients ont présenté une sécheresse oculaire pendant le traitement par enfortumab vedotin 1,25 mg/kg. Le traitement a été interrompu chez 1,3 % des patients et 0,1 % des patients ont définitivement arrêté le traitement en raison d'une sécheresse oculaire. Une sécheresse oculaire sévère (grade 3) est survenue uniquement chez 3 patients (0,4 %). Le délai médian de survenue de la sécheresse oculaire était de 1,7 mois (intervalle : 0 à 19,1 mois) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage d'enfortumab vedotin. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable, et un traitement symptomatique doit être administré, si nécessaire, en tenant compte de la demi-vie de 3,6 jours (ADC) et de 2,6 jours (MMAE).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01FX13

Mécanisme d'action

L'enfortumab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (ADC) ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il comprend un anticorps de type IgG1 kappa entièrement humain, conjugué à l'agent de perturbation des microtubules MMAE, via un agent de liaison sensible au clivage protéolytique, la maléimidocaproyle valine-citrulline. Les données non cliniques suggèrent que l'activité anticancéreuse de l'enfortumab vedotin résulte de la liaison de l'ADC aux cellules exprimant la nectine-4, suivie par l'internalisation du complexe ADC-nectine-4, et la libération de la MMAE par clivage protéolytique. La libération de la MMAE déstabilise le réseau de microtubules au sein de la cellule, entraînant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire par apoptose. La MMAE libérée par les cellules ciblées par l'enfortumab vedotin peut se diffuser dans les cellules voisines à faible expression de nectine-4, causant ainsi la mort cellulaire.

Électrophysiologie cardiaque

À la dose recommandée de 1,25 mg/kg, l'enfortumab vedotin n'a pas prolongé l'intervalle QTc moyen jusqu'à un degré cliniquement pertinent d'après les données d'ECG d'une étude menée chez des patients atteints de carcinome urothélial avancé.

Efficacité et sécurité cliniques

Carcinome urothélial métastatique

EV-301

L'efficacité de Padcev a été évaluée dans l'étude EV-301, une étude de phase 3 en ouvert, randomisée, multicentrique, ayant recruté 608 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1). Le critère principal de l'étude était la survie globale (SG) et les critères secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) [SSP et TRO étaient évalués selon l'avis de l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1]. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir l'enfortumab vedotin 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours, ou l'une des chimiothérapies suivantes, au choix de l'investigateur : docétaxel 75 mg/m² (38 %), paclitaxel 175 mg/m² (36 %) ou vinflunine 320 mg/m² (25 %) au jour 1 d'un cycle de 21 jours.

Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient des métastases actives dans le SNC, une neuropathie sensorielle ou motrice \geq grade 2, des antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (VIH 1 ou 2), une hépatite B ou C active, ou un diabète non contrôlé défini par HbA1c \geq 8 % ou HbA1c \geq 7 % avec des symptômes de diabète associés.

L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 30 à 88 ans), 77 % des patients étaient de sexe masculin, et la plupart était d'origine ethnique blanche (52 %) ou asiatique (33 %). Tous les patients présentaient à l'inclusion un indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group de 0 (40 %) ou 1 (60 %). Quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) des patients avaient une maladie métastatique et 5 % avaient une maladie localement avancée. Quatre-vingts pour cent des patients présentaient des métastases viscérales, dont 31 % des métastases hépatiques. Chez soixante-seize pour cent des patients, l'histologie évoquait un carcinome urothélial/carcinome à cellules transitionnelles (CCT), 14 % présentaient un carcinome urothélial mixte et environ 10 % avait d'autres variants histologiques. Soixante-seize patients (13 %) avaient reçu \geq 3 lignes de traitement systémique antérieur. Cinquante-deux pour cent des patients (314) avaient reçu au préalable un inhibiteur de PD-1, 47 % (284) un inhibiteur de PD-L1, et 1 % (9) avait reçu à la fois des inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1. Seuls 18 % des patients (111) ont présenté une réponse au traitement antérieur par inhibiteur de PD-1 ou PD-L1. Soixante-trois pour cent des patients (383) avaient reçu un traitement antérieur à base de cisplatine, 26 % (159) avaient reçu un traitement antérieur à base de carboplatine et 11 % (65) avaient reçu un traitement à la fois à base de cisplatine et de carboplatine.

Le Tableau 4 résume les résultats d'efficacité de l'étude EV-301, après un temps de suivi médian de 11,1 mois (IC à 95 % : 10,6 à 11,6).

Tableau 4. Résultats d'efficacité pour l'étude EV-301

Critère	Padcev n = 301	Chimiothérapie n = 307
Survie globale		
Nombre (%) de patients avec événement	134 (44,5)	167 (54,4)
Médiane en mois (IC à 95 %)	12,9 (10,6 ; 15,2)	9,0 (8,1 ; 10,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,702 (0,556 ; 0,886)	
Valeur p unilatérale	0,00142*	
Survie sans progression[†]		
Nombre (%) de patients avec événement	201 (66,8)	231 (75,2)
Médiane en mois (IC à 95 %)	5,6 (5,3 ; 5,8)	3,7 (3,5 ; 3,9)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,615 (0,505 ; 0,748)	
Valeur p unilatérale	< 0,00001 [‡]	
Taux de réponse objective (RC + RP)[†]		
TRO (%) (IC à 95 %)	40,6 (35,0 ; 46,5)	17,9 (13,7 ; 22,8)
Valeur p unilatérale	< 0,001 [§]	
Taux de réponse complète (%)	4,9	2,7
Taux de réponse partielle (%)	35,8	15,2
Durée de réponse des répondants		
Médiane en mois (IC à 95 %)	7,4 (5,6 ; 9,5)	8,1 (5,7 ; 9,6)

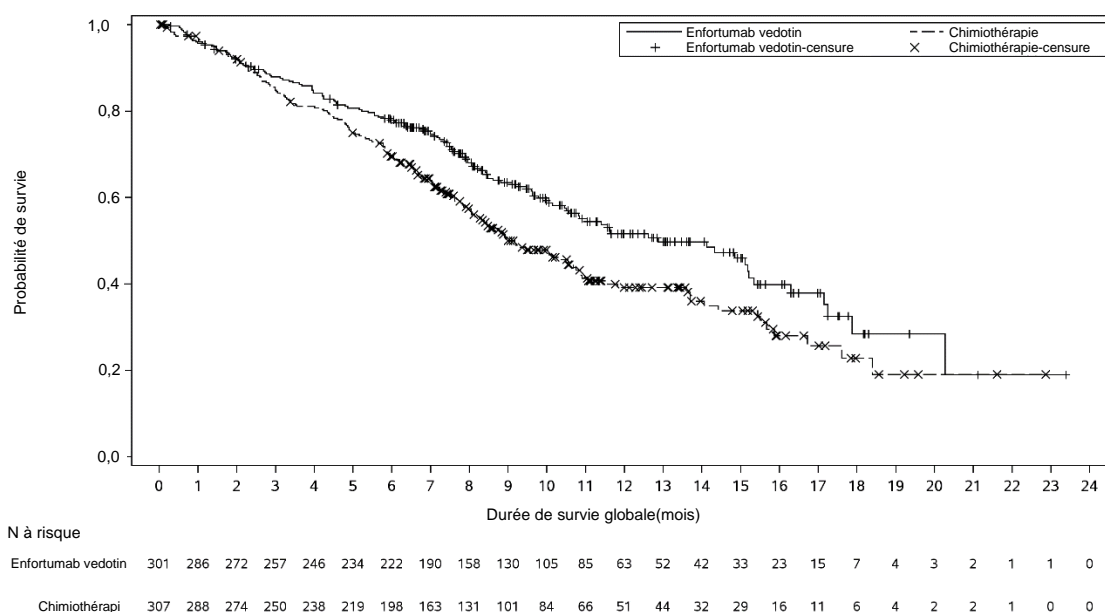
*seuil d'efficacité prédéterminé = 0,00679, unilatéral (ajusté selon les 301 décès observés)

[†]évaluation par l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1

[‡]seuil d'efficacité prédéterminé = 0,02189, unilatéral (ajusté pour les 432 événements de SSP1 observés)

[§]seuil d'efficacité prédéterminé = 0,025, unilatéral (ajusté selon la fraction d'information de 100 %)

Figure 1. Courbe de survie globale de Kaplan Meier



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'enfortumab vedotin dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique avec carcinome urothélial (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

L'estimation moyenne du volume de distribution à l'état d'équilibre de l'ADC était de 12,8 L après l'administration de 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin. *In vitro*, la liaison de la MMAE aux protéines plasmatiques humaines était comprise entre 68 % et 82 %. La MMAE n'est pas susceptible de déplacer ou d'être déplacée par des médicaments fortement liés aux protéines. Des études *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat de la glycoprotéine P.

Biotransformation

Une petite fraction de MMAE libérée par l'enfortumab vedotin est métabolisée. Des données *in vitro* indiquent que le métabolisme de la MMAE se produit principalement via oxydation par CYP3A4.

Élimination

La clairance moyenne de l'ADC et de la MMAE non conjuguée chez les patients était respectivement de 0,11 L/h et 2,11 L/h. L'élimination de l'ADC suivait une diminution multi-exponentielle avec une demi-vie de 3,6 jours.

L'élimination de la MMAE s'est avérée limitée par son taux de libération de l'enfortumab vedotin. L'élimination de la MMAE suivait une diminution multi-exponentielle avec une demi-vie de 2,6 jours.

Excrétion

L'excrétion de la MMAE s'effectue principalement dans les fèces et, dans une plus faible proportion, dans l'urine. Après une dose unique d'un autre ADC contenant de la MMAE, près de 24 % de la MMAE totale administrée a été retrouvée dans les fèces et l'urine sous forme de MMAE inchangée pendant une période d'une semaine. La majeure partie de MMAE récupérée a été excrétée dans les fèces (72 %). Un profil d'excrétion similaire est attendu pour la MMAE après administration d'enfortumab vedotin.

Populations particulières

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique au sein de la population indique que l'âge [intervalle : 24 à 90 ans ; 60 % (450/748) > 65 ans, 19 % (143/748) > 75 ans] n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'enfortumab vedotin.

Ethnie et sexe

Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique au sein de la population, l'éthnie [69 % (519/748) de patients blancs, 21 % (158/748) de patients asiatiques, 1 % (10/748) de patients noirs et 8 % (61/748) d'autre éthnie ou d'éthnie inconnue] et le sexe [73 % (544/748) d'hommes] n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'enfortumab vedotin.

Altération de la fonction rénale

La pharmacocinétique de l'ADC et de la MMAE non conjuguée a été évaluée après administration de 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin chez les patients présentant une altération légère (CICr > 60–90 mL/min ; n = 272), modérée (CICr 30–60 mL/min ; n = 315) et sévère (CICr 15–<30 mL/min ; n = 25) de la fonction rénale. Aucune différence significative de l'exposition ASC de l'ADC ou de la MMAE non conjuguée n'a été observée chez les patients présentant une altération légère, modérée ou sévère de la fonction rénale par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale. L'enfortumab vedotin n'a pas été évalué chez des patients atteints de maladie rénale terminale (CICr < 15 mL/min).

Altération de la fonction hépatique

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique au sein de la population utilisant les données des études cliniques chez des patients atteints de carcinome urothélial métastatique, aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'exposition de l'ADC, et une augmentation de 37 % de l'ASC pour la MMAE non conjuguée a été notée chez les patients présentant une altération légère de la fonction hépatique (bilirubine totale de 1 à 1,5 × LSN et ASAT indépendamment du taux d'ASAT ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN, n = 65) par rapport aux patients dont la fonction hépatique était normale. L'enfortumab vedotin n'a été étudié que chez un nombre limité de patients présentant une altération modérée de la fonction hépatique (n = 3) et n'a pas été évalué chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique. L'effet de l'altération modérée ou sévère de la fonction hépatique (bilirubine totale > 1,5 x LSN et indépendamment du taux d'ASAT) ou de la transplantation hépatique sur la pharmacocinétique de l'ADC ou de la MMAE non conjuguée n'est pas connu.

Prédictions du modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie

L'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin et de kétoconazole (inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant du CYP3A) devrait augmenter la C_{max} de la MMAE non conjuguée, et l'exposition à l'ASC dans une moindre mesure, sans aucune modification de l'exposition à l'ADC.

L'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin et de rifampicine (inducteur de la P-gp et inducteur puissant du CYP3A) devrait diminuer la C_{max} de la MMAE non conjuguée et l'exposition à l'ASC avec un effet modéré, sans aucune modification de l'exposition à l'ADC. Il se peut que l'impact total de rifampicine sur la C_{max} de la MMAE soit sous-estimé dans le modèle PBPK.

L'utilisation concomitante d'enfortumab vedotin ne devrait pas modifier l'exposition au midazolam (un substrat du CYP3A sensible). Des études *in vitro* utilisant des microsomes de foie humain indiquent que la MMAE inhibe le CYP3A4/5, mais pas d'autres isoformes du CYP450. La MMAE n'a pas induit d'enzymes majeures du CYP450 dans les hépatocytes humains.

Études *in vitro*

Des études *in vitro* indiquent que la MMAE est un substrat et non un inhibiteur du transporteur d'efflux de la glycoprotéine P (P-gp). Des 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 de multi-résistance aux médicaments (MRP2), du polypeptide 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'est 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 cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de génotoxicité ont montré que la MMAE n'avait pas de potentiel génotoxique décelable dans un test de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames) ou dans un test de mutation génique *in vitro* sur cellules de lymphome de souris L5178Y TK+/- . La MMAE induit des aberrations chromosomiques dans le test des micronoyaux chez le rat, ce qui est cohérent avec l'action pharmacologique des agents de perturbation des microtubules.

Des lésions cutanées ont été observées dans les études à doses répétées menées chez le rat (4 semaines et 13 semaines) et chez le singe (4 semaines). Les altérations cutanées étaient entièrement réversibles à la fin d'une période de récupération de 6 semaines.

L'hyperglycémie rapportée dans les études cliniques n'a pas été constatée dans les études de toxicité chez le rat et le singe, et aucune anomalie histopathologique n'a été mise en évidence au niveau du pancréas dans les deux espèces.

Une toxicité fœtale (taille de portée réduite ou perte totale de la portée) a été observée et la diminution de la taille des portées s'est traduite par une augmentation des résorptions précoces. Le poids corporel fœtal moyen des fœtus survivants à la dose de 2 mg/kg était réduit par rapport à celui du groupe témoin.

Les variations squelettiques fœtales associées à l'enfortumab vedotin ont été considérées comme des retards du développement. Une dose de 2 mg/kg (approximativement similaire à l'exposition à la dose recommandée chez l'homme) a entraîné une toxicité maternelle, une létalité embryo-fœtale et des malformations structurelles comprenant gastroschisis, malrotation du membre postérieur, absence de patte antérieure, mal positionnement des organes internes et fusion de l'arc cervical. En outre, des anomalies squelettiques (sternèbres asymétriques, fusionnés, incomplètement ossifiés et difformes, arc cervical difforme et ossification unilatérale de la cage thoracique) ainsi qu'une diminution du poids du fœtus ont été observées.

La toxicité testiculaire observée uniquement chez le rat était en partie réversible à la fin d'une période de récupération de 24 semaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution reconstituée dans le flacon

D'un point de vue microbiologique, après reconstitution, la solution du (des) flacon(s) doit être ajoutée immédiatement à la poche de perfusion. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation des flacons reconstitués sont de la responsabilité de l'utilisateur, mais ne devraient pas dépasser 24 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler.

Solution diluée dans la poche de perfusion

D'un point de vue microbiologique, après dilution dans la poche de perfusion, la solution diluée doit être administrée immédiatement au patient. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation de la solution diluée sont de la responsabilité de l'utilisateur, mais ne devraient pas dépasser 16 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2°C et 8°C, temps de perfusion compris. Ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de Padcev 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de type I, de 10 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle gris, fermeture en aluminium de 20 mm avec bague verte et capuchon vert. Chaque boîte contient 1 flacon.

Flacon de Padcev 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de type I, de 10 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle gris, fermeture en aluminium de 20 mm avec bague argentée et capuchon jaune. Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la préparation et l'administration

Reconstitution dans le flacon unidosé

1. Suivre les procédures relatives à la manipulation et à l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux.
2. Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation des solutions d'administration.
3. Calculer la dose recommandée en fonction du poids du patient afin de déterminer le nombre et le dosage (20 mg ou 30 mg) de flacons nécessaires.
4. Reconstituer chaque flacon comme suit et, si possible, diriger le jet d'eau stérile pour préparation injectable le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée :
 - a. Flacon de 20 mg : ajouter 2,3 mL d'eau stérile pour préparation injectable, afin d'obtenir une solution d'enfortumab vedotin à 10 mg/mL.
 - b. Flacon de 30 mg : ajouter 3,3 mL d'eau stérile pour préparation injectable, afin d'obtenir une solution d'enfortumab vedotin à 10 mg/mL.
5. Remuer délicatement chaque flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Laissez le(s) flacon(s) reconstitué(s) reposer pendant au moins 1 minute jusqu'à disparition des bulles. Ne pas secouer le flacon.
6. Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Jeter tout flacon présentant des particules visibles ou une décoloration.

Dilution dans la poche de perfusion

7. Prélever la quantité de dose calculée de solution reconstituée du ou des flacon(s) et la transférer dans une poche de perfusion.
8. Diluer l'enfortumab vedotin avec du D-glucose 50 mg/mL (5 %), du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de Ringer lactate injectable. La taille de la poche de perfusion doit permettre d'utiliser suffisamment de diluant pour obtenir une concentration finale de 0,3 mg/mL à 4 mg/mL d'enfortumab vedotin.

La solution diluée d'enfortumab vedotin est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse composées de polychlorure de vinyle (PVC), d'éthylène-acétate de vinyle, de polyoléfine comme le polypropylène (PP) ou avec les bouteilles pour perfusion IV composées de polyéthylène (PE), de polytéréphtalate d'éthylène glycolisé, avec les kits de perfusion composés de PVC et de plastifiant phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) ou trimellitate de tris(2-éthylhexyle) (TOTM), de PE, ainsi qu'avec les membranes filtrantes (taille des pores : 0,2 à 1,2 µm) composées de polyéthersulfone, polyfluorure de vinyldène ou esters de cellulose mixtes.

9. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer la poche.
10. Avant utilisation, inspecter visuellement la poche de perfusion pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la poche de perfusion en cas de présence de particules ou d'une décoloration.
11. Jeter toute quantité non utilisée restant dans les flacons unidoses.

Administration

12. Administrer en 30 minutes en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Aucune incompatibilité n'a été observée pour la solution reconstituée avec le dispositif de transfert à système fermé composé d'acrylonitrile butadiène styrène (ABS), d'acrylique, de charbon activé, d'éthylène-propylène-diène monomère, d'ABS méthacrylate, de polycarbonate, de polyisoprène, de polyoxyméthylène, de PP, de silicone, d'acier inoxydable et d'élastomère thermoplastique.

13. Ne pas coadministrer d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.
14. L'utilisation de filtres en ligne ou de filtres de seringue (taille des pores : 0,2 à 1,2 µm, matériaux recommandés : polyéthersulfone, difluorure de polyvinyldène, esters de cellulose mixtes) est recommandée pendant l'administration.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

– **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

– **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

– Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant l'utilisation de Padcev dans chaque État Membre, le titulaire de l'AMM doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducationnel, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État Membre où Padcev est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Padcev reçoivent les documents suivants :

Kit d'information patient :

- Notice
- Carte patient
 - Carte patient :
 - Informations destinées aux patients expliquant que le traitement par Padcev peut causer des réactions cutanées qui peuvent être sévères, telles qu'un SSJ, une NET ou d'autres éruptions cutanées sévères.
 - Description des symptômes de réactions cutanées et nécessité de consulter immédiatement un médecin dans la mesure où ils peuvent être le signe d'une réaction cutanée sévère.
 - Message d'avertissement indiquant que le patient utilise Padcev, destiné aux professionnels de santé impliqués à tout moment dans le traitement du patient (y compris en cas d'urgence).
 - Coordonnées du médecin prescripteur du traitement par Padcev.
 - Doit être portée en permanence par le patient et présentée à tous ses professionnels de santé.

Le titulaire de l'AMM doit également fournir une carte patient dans chaque boîte du médicament, dont le texte figure dans l'annexe III.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PADCEV 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
enfortumab vedotin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 20 mg d'enfortumab vedotin.
Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg d'enfortumab vedotin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'histidine, du chlorhydrate d'histidine monohydraté, du tréhalose dihydraté et du polysorbate 20

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
A conserver dans l'emballage d'origine.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1615/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PADCEV 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
enfortumab vedotin
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PADCEV 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
enfortumab vedotin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 30 mg d'enfortumab vedotin.
Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg d'enfortumab vedotin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'histidine, du chlorhydrate d'histidine monohydraté, du tréhalose dihydraté et du polysorbate 20

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Ne pas secouer.
Usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
A conserver dans l'emballage d'origine.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1615/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

PADCEV 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
enfortumab vedotin
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/mL

6. AUTRE

CONTENU DE LA CARTE PATIENT

CARTE PATIENT

PADCEV

(enfortumab vedotin)

- Conservez cette carte sur vous **en permanence**, et en particulier lors de vos déplacements ou si vous consultez un autre médecin.
- Présentez cette carte au médecin, pharmacien ou à l'infirmier/ère que vous consultez pour tout traitement médical ou lors de vos visites à l'hôpital ou à la clinique.
- Contactez **immédiatement** votre médecin si vous présentez des effets indésirables, en particulier ceux mentionnés sur cette carte.

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES POUR LES PATIENTS

Padcev peut provoquer des effets indésirables graves, notamment des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) et autres éruptions sévères telles qu'un exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament).

Adressez-vous **immédiatement** à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez un des symptômes suivants :

- éruption cutanée ou démangeaisons qui ne cessent de s'aggraver ou réapparaissent après le traitement,
- cloques ou desquamation de la peau,
- plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou les organes génitaux,
- fièvre ou symptômes grippaux,
- ou gonflement des ganglions lymphatiques.

Il peut s'agir de signes d'une réaction cutanée sévère susceptible de survenir lors de la prise de ce médicament, en particulier pendant les premières semaines du traitement. Si c'est le cas, votre médecin vous surveillera et pourra vous prescrire un médicament pour traiter l'affection cutanée. Il/elle pourra interrompre ou arrêter le traitement si la réaction cutanée s'aggrave. Si vous avez d'autres questions concernant votre traitement, contactez votre médecin.

INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

- Ce patient est traité par Padcev (enfortumab vedotin), un médicament susceptible de provoquer des réactions cutanées sévères, telles qu'un SSJ ou une NET (principalement pendant le premier cycle de traitement).
- Les symptômes sont les suivants : éruption cutanée ou démangeaisons qui ne cessent de s'aggraver ou réapparaissent après le traitement, cloques ou desquamation de la peau, plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou au niveau des organes génitaux, fièvre ou symptômes grippaux, ou gonflement des ganglions lymphatiques.
- La fièvre ou les symptômes grippaux peuvent être le premier signe d'une réaction cutanée. Les patients doivent être surveillés dès le premier cycle de traitement et tout au long du traitement afin de détecter la survenue de réactions cutanées.
- En cas de réactions cutanées légères à modérées, un traitement approprié, tels que des corticostéroïdes topiques et des antihistaminiques peut être envisagé.
- En cas de suspicion de SSJ ou NET, ou si des lésions bulleuses apparaissent, interrompez **immédiatement** le traitement et orientez le patient vers un spécialiste ; la confirmation histologique est essentielle pour permettre un diagnostic et une intervention précoces, qui peuvent améliorer le pronostic.

- Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de SSJ, NET ou de réactions cutanées de grade 4 ou de grade 3 récurrentes.
- Le traitement doit être suspendu en cas de réactions cutanées de grade 2 avec fièvre, de grade 2 s'aggravant ou de grade 3 jusqu'à la résolution de la réaction à un grade ≤ 1 . Le traitement doit être repris à la même dose ou à dose réduite d'un niveau de dose. L'orientation vers un spécialiste doit être envisagée.

Veillez contacter l'hématologue/oncologue du patient pour plus d'informations et consulter l'Information sur le produit enfortumab vedotin, disponible sur le site <https://www.ema.europa.eu/>.

Mon nom : _____

Mon numéro de téléphone : _____

En cas d'urgence, veuillez contacter : _____

Numéro à contacter en cas d'urgence : _____

Nom de l'hématologue/l'oncologue/l'infirmier/ère en oncologie : _____

Numéro de téléphone : _____

Numéro de téléphone en dehors des heures de travail : _____

Nom de mon hôpital : _____

Numéro de téléphone de mon hôpital : _____

Date d'initiation du traitement par PADCEV : _____

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Padcev 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion **Padcev 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion** enfortumab vedotin

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Padcev et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Padcev
3. Comment utiliser Padcev
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Padcev
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Padcev et dans quels cas est-il utilisé

Padcev contient la substance active enfortumab vedotin composée d'un anticorps monoclonal lié à une substance destinée à tuer les cellules cancéreuses. L'anticorps monoclonal reconnaît certaines cellules cancéreuses et libère la substance dans ces cellules cancéreuses.

Ce médicament est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer appelé cancer de la vessie (carcinome urothélial). Les patients reçoivent Padcev lorsque leur cancer s'est étendu ou ne peut être éliminé par intervention chirurgicale.

Padcev est administré aux patients ayant reçu une immunothérapie et également une chimiothérapie à base de sels de platine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Padcev

Ne prenez jamais Padcev

- si vous êtes allergique à l'enfortumab vedotin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si :

- vous présentez l'un des symptômes de réaction cutanée suivants :
 - éruption cutanée ou démangeaisons qui ne cessent de s'aggraver et réapparaissent après le traitement,
 - cloques ou desquamation de la peau,
 - plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou les organes génitaux,
 - fièvre ou symptômes grippaux,

- ou gonflement des ganglions lymphatiques.
- Il peut s'agir de signes d'une réaction cutanée sévère susceptible de survenir lors de la prise de ce médicament, en particulier pendant les premières semaines du traitement. Si c'est le cas, votre médecin vous surveillera et pourra vous prescrire un médicament pour traiter l'affection cutanée. Il pourra interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent. Si la réaction cutanée s'aggrave, votre médecin pourra arrêter votre traitement. Ces informations figurent également dans la carte patient fournie dans la boîte. Il est important que vous conserviez sur vous en permanence cette carte patient et la présentiez à tous les professionnels de santé que vous consultez.
 - vous présentez un symptôme de glycémie élevée, dont mictions fréquentes, soif augmentée, vision trouble, confusion, endormissement, perte d'appétit, odeur fruitée de l'haleine, nausées, vomissement ou maux d'estomac. Vous pouvez développer une glycémie élevée pendant le traitement.
 - vous présentez des symptômes de problèmes nerveux (neuropathie) tels que engourdissement, picotements ou sensation de fourmillement dans les mains ou les pieds, ou faiblesse musculaire. Si cela se produit, votre médecin pourra interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent, ou réduire votre dose. Si vos symptômes s'aggravent, votre médecin pourra arrêter votre traitement.
 - vous avez des problèmes oculaires tels qu'une sécheresse oculaire pendant le traitement. Des problèmes de sécheresse oculaire peuvent se produire pendant le traitement par Padcev.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Padcev

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments contre les infections fongiques (kétoconazole, par ex.), car ils risquent d'augmenter la quantité de Padcev dans votre sang. Si vous prenez habituellement ces médicaments, votre médecin pourrait les changer et vous prescrire un médicament différent pendant la durée du traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte. Padcev peut nuire au bébé à naître.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous commencez ce traitement, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 12 mois au moins après l'arrêt de Padcev.

On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel et s'il pourrait nuire à votre bébé. N'allaitez pas pendant le traitement ni pendant 6 mois au moins après l'arrêt de Padcev.

Il est conseillé aux hommes traités avec ce médicament de faire congeler et conserver des échantillons de leur sperme. Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 9 mois après l'administration de la dernière dose de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machine si vous vous sentez mal pendant le traitement.

3. Comment utiliser Padcev

Vous recevrez Padcev dans un établissement de santé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration de ces traitements.

Quelle quantité de Padcev recevrez-vous

La dose recommandée de ce médicament est de 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 tous les 28 jours. Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Comment Padcev vous sera-t-il administré

Vous recevrez Padcev par perfusion intraveineuse dans une veine pendant 30 minutes. Padcev sera ajouté dans une poche de perfusion contenant du glucose ou du chlorure de sodium ou encore une solution de Ringer lactate avant utilisation.

Si vous oubliez une dose de Padcev

Il est très important que vous vous rendiez à tous vos rendez-vous pour recevoir Padcev. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin quand programmer votre prochaine administration.

Si vous arrêtez de recevoir Padcev

Vous **ne devez pas** arrêter le traitement par Padcev avant d'en avoir parlé à votre médecin. Arrêter votre traitement peut interrompre l'effet du médicament.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables potentiels peuvent être graves :

- **Réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique et autres réactions cutanées sévères tel que l'exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament).** Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes suivants de réaction cutanée sévère : éruption cutanée ou démangeaisons qui ne cessent de s'aggraver et réapparaissent après le traitement, cloques ou desquamation de la peau, plaies ou ulcères douloureux dans la bouche ou le nez, la gorge ou les organes génitaux, fièvre ou symptômes grippaux, ou gonflement des ganglions lymphatiques (fréquence indéterminée).
- **Glycémie élevée (hyperglycémie).** Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants d'hyperglycémie : mictions fréquentes, soif augmentée, vision trouble, confusion, endormissement, perte d'appétit, odeur fruitée de l'haleine, nausées, vomissement ou maux d'estomac (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10).
- **Problèmes nerveux (neuropathie périphérique telle que neuropathie motrice, neuropathie sensitivo-motrice, paresthésie, hypoesthésie et faiblesse musculaire).** Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez un engourdissement, des picotements ou une sensation de fourmillements dans les mains ou les pieds, ou une faiblesse musculaire (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100).

- **Fuite de Padcev de la veine, vers les tissus entourant le site de perfusion (extravasation).**
Informez votre médecin ou consultez immédiatement si vous constatez une rougeur, un gonflement, des démangeaisons ou une gêne au niveau du site de perfusion. Une fuite de Padcev du site d'injection ou de la veine vers la peau et les tissus environnants peut provoquer une réaction au site de perfusion. Ce type de réaction peut survenir juste après la perfusion, mais aussi parfois plusieurs jours après celle-ci (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100).

Autres effets indésirables éventuels

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- faible taux de globules rouges (anémie)
- nausées, diarrhée et vomissement
- fatigue
- diminution de l'appétit
- altération du goût
- sécheresse oculaire
- perte des cheveux ou de poils
- perte de poids
- sécheresse cutanée ou démangeaisons
- éruption cutanée
- petites bosses plates ou rouges et gonflées sur la peau
- enzymes hépatiques élevées (aspartate aminotransférase [ASAT] ou alanine aminotransférase [ALAT])

Fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 100) :

- marche anormale (troubles de la démarche)
- rougeur oculaire
- urticaire cutanée
- rougeur cutanée
- plaques cutanées qui démangent, inflammées, fissurées et rugueuses
- rougeurs et picotements sur la paume des mains ou la plante des pieds
- peau qui pèle
- ulcération dans la bouche
- éruption cutanée s'accompagnant de symptômes : démangeaisons, rougeurs, petites bosses rouges ou plaques rouges sur la peau, cloques remplies de liquide, grosses cloques, lésions de la peau

Peu fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 1 000) :

- irritation de la peau
- sensation de brûlure cutanée
- problèmes affectant le fonctionnement des nerfs, entraînant des sensations étranges ou des problèmes de mouvement
- diminution de la taille des muscles
- cloque remplie de sang
- réaction allergique cutanée
- éruption cutanée s'accompagnant de symptômes : boutons circulaires comportant un centre sombre, peau qui pèle, cloque plate remplie de liquide
- peau qui pèle sur tout le corps
- inflammation des plis de la peau, y compris l'aîne
- cloques ou lésions ressemblant à des cloques sur la peau
- inflammation ou démangeaisons apparaissant uniquement sur les jambes et les pieds

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Padcev

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Ne pas conserver une quantité inutilisée de solution de perfusion en vue de sa réutilisation. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Padcev

- La substance active est l'enfortumab vedotin.
- Un flacon de 20 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 20 mg d'enfortumab vedotin
- Un flacon de 30 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 30 mg d'enfortumab vedotin
- Après reconstitution, chaque mL de solution contient 10 mg d'enfortumab vedotin

Les autres composants sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le tréhalose dihydraté et le polysorbate 20.

Comment se présente Padcev et contenu de l'emballage extérieur

Padcev poudre pour solution à diluer pour perfusion est une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé. Padcev est fourni dans une boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

Fabricant :

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co Kerry
V93 FC86
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0) 2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800783 5018

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions pour la préparation et l'administration

Reconstitution dans le flacon unidose

1. Suivre les procédures relatives à la manipulation et à l'élimination adéquates des médicaments anticancéreux.
2. Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation des solutions d'administration.
3. Calculer la dose recommandée en fonction du poids du patient afin de déterminer le nombre et le dosage (20 mg ou 30 mg) de flacons nécessaires.
4. Reconstituer chaque flacon comme suit et, si possible, diriger le jet d'eau stérile pour préparation injectable le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée :
 - a. Flacon de 20 mg : ajouter 2,3 mL d'eau stérile pour préparation injectable, afin d'obtenir une solution d'enfortumab vedotin à 10 mg/mL.
 - b. Flacon de 30 mg : ajouter 3,3 mL d'eau stérile pour préparation injectable, afin d'obtenir une solution d'enfortumab vedotin à 10 mg/mL.
5. Remuer délicatement chaque flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Laissez le(s) flacon(s) reconstitué(s) reposer pendant au moins 1 minute jusqu'à disparition des bulles. Ne pas secouer le flacon.
6. Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Jeter tout flacon présentant des particules visibles ou une décoloration.

Dilution dans la poche de perfusion

7. Prélever la quantité de dose calculée de solution reconstituée du ou des flacon(s) et la transférer dans une poche de perfusion.
8. Diluer l'enfortumab vedotin avec du D-glucose 50 mg/mL (5 %), du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de Ringer lactate injectable. La taille de la poche de perfusion doit permettre d'utiliser suffisamment de diluant pour obtenir une concentration finale de 0,3 mg/mL à 4 mg/mL d'enfortumab vedotin.

La solution diluée d'enfortumab vedotin est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse composées de polychlorure de vinyle (PVC), d'éthylène-acétate de vinyle, de polyoléfine comme le polypropylène (PP) ou avec les bouteilles pour perfusion IV composées de polyéthylène (PE), de polytéraphthalate d'éthylène glycolisé, avec les kits de perfusion composés de PVC et de plastifiant phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) ou trimellitate de tris(2-éthylhexyle) (TOTM), de PE, ainsi qu'avec les membranes filtrantes (taille des pores : 0,2 à 1,2 µm) composées de polyéthersulfone, polyfluorure de vinylidène ou esters de cellulose mixtes.

9. Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer la poche.
10. Avant utilisation, inspecter visuellement la poche de perfusion pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. La solution reconstituée doit être claire à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la poche de perfusion en cas de présence de particules ou d'une décoloration.
11. Jeter toute quantité non utilisée restant dans les flacons unidoses.

Administration

12. Administrer en 30 minutes en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Aucune incompatibilité n'a été observée pour la solution reconstituée avec le dispositif de transfert à système fermé composé d'acrylonitrile butadiène styrène (ABS), d'acrylique, de charbon activé, d'éthylène-propylène-diène monomère, d'ABS méthacrylate, de polycarbonate, de polyisoprène, de polyoxyméthylène, de PP, de silicone, d'acier inoxydable et d'élastomère thermoplastique.

13. Ne pas coadministrer d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.
14. L'utilisation de filtres en ligne ou de filtres de seringue (taille des pores : 0,2 à 1,2 µm, matériaux recommandés : polyéthersulfone, difluorure de polyvinylidène, esters de cellulose mixtes) est recommandée pendant l'administration

Élimination

Padcev est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.