

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

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable

Un flacon contient 44 mg d'elranatamab dans 1,1 mL (40 mg/mL).

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable

Un flacon contient 76 mg d'elranatamab dans 1,9 mL (40 mg/mL).

L'elranatamab est un anticorps bispécifique IgG2 kappa dérivé de deux anticorps monoclonaux (AcM). L'elranatamab est produit à partir de deux lignées cellulaires recombinantes issues d'ovaires de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à brunâtre pâle, d'un pH de 5,8 et d'une osmolarité d'environ 301 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ELREXFIO est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

ELREXFIO doit être administré par injection sous-cutanée par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour prendre en charge les réactions sévères, comprenant le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) (voir rubrique 4.4).

Avant de débiter le traitement, il convient d'effectuer une numération formule sanguine. Il est nécessaire d'écarter toute possibilité d'infections actives et/ou de grossesse chez les femmes en âge de procréer (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Posologie

Schéma posologique recommandé

Les doses recommandées sont des doses croissantes (phase d'escalade de dose) de 12 mg le jour 1 et de 32 mg le jour 4, suivies de doses complètes de 76 mg une fois par semaine, de la Semaine 2 à la Semaine 24 (voir tableau 1).

Pour les patients ayant reçu au moins 24 semaines de traitement et ayant obtenu une réponse, l'intervalle entre chaque dose doit passer à toutes les deux semaines.

ELREXFIO doit être administré selon le schéma posologique d'escalade de doses du tableau 1 afin de réduire l'incidence et la sévérité des SRC et des ICANS. En raison du risque de SRC et d'ICANS, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes de SRC et d'ICANS pendant 48 heures après l'administration de chacune des 2 escalades de dose et il doit leur être demandé de rester à proximité d'un établissement de santé (voir rubrique 4.4).

Tableau 1. Schéma posologique d'ELREXFIO

Schéma posologique	Semaine/jour	Dose	
Escalade de doses ^{a,b}	Semaine 1 : jour 1	1 ^{ère} escalade de dose	12 mg
	Semaine 1 : jour 4	2 ^{nde} escalade de dose	32 mg
Administration hebdomadaire ^{a,c,d}	Semaines 2 à 24 : jour 1	Dose complète de traitement	76 mg une fois par semaine
Administration toutes les 2 semaines ^{d,e}	À partir de la Semaine 25 : jour 1	Dose complète de traitement	76 mg une fois toutes les deux semaines

a. Une prémédication doit être administrée avant les trois premières doses d'ELREXFIO.

b. Un délai minimum de 2 jours doit être respecté entre la 1^{ère} (12 mg) et la 2^{nde} (32 mg) escalade de dose.

c. Un délai minimum de 3 jours doit être respecté entre la 2^{nde} escalade de dose (32 mg) et la première dose complète de traitement (76 mg).

d. Un délai minimum de 6 jours doit être respecté entre les doses.

e. Pour les patients ayant obtenu une réponse.

Remarque : Voir tableau 5 pour les recommandations de reprise du traitement par ELREXFIO après des reports de dose.

Prémédication recommandée

Afin de réduire le risque de SRC, la prémédication suivante doit être administrée environ 1 heure avant les trois premières doses d'ELREXFIO, qui comprend la première escalade de dose, la seconde escalade de dose et la première dose complète de traitement, comme décrit dans le tableau 1, (voir rubrique 4.4) :

- 500 mg de paracétamol par voie orale (ou équivalent)
- 20 mg de dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse (ou équivalent)
- 25 mg de diphenhydramine par voie orale (ou équivalent)

Les antimicrobiens et les antiviraux prophylactiques doivent être envisagés conformément aux recommandations de prise en charge locales (voir rubrique 4.4).

Modifications posologiques en cas de toxicité

Il n'est pas recommandé de réduire la dose d'ELREXFIO. Des reports de dose peuvent être nécessaires pour gérer les toxicités (voir rubrique 4.4).

Les tableaux 2 et 3 présentent, respectivement, les mesures recommandées en cas d'effets indésirables de SRC et d'ICANS.

Le tableau 4 présente les mesures recommandées en cas d'autres effets indésirables.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Les SRC doivent être identifiés à partir de manifestations cliniques (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. Les soins de support nécessaires à la prise en charge d'un SRC (incluant, mais sans s'y limiter, les agents antipyrétiques, l'administration de solutés de remplissage par voie intraveineuse, les vasopresseurs, les inhibiteurs de l'IL-6 ou du récepteur de l'IL-6, l'oxygène d'appoint, etc.) doivent être administrés de manière appropriée. Des analyses biologiques visant à surveiller la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique doivent être envisagées.

Tableau 2. Recommandations relatives à la prise en charge d'un SRC

Grade ^a	Symptômes actuels	Mesures
Grade 1	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution du SRC.^c • Instaurer des soins de support.
Grade 2	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension répondant à l'hydratation et ne nécessitant pas de vasopresseurs, et/ou • Besoins en oxygène par canule nasale à faible débit^d ou insufflateur 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution du SRC.^c • Instaurer des soins de support. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 heures après l'administration de la dose suivante d'ELREXFIO. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé.
Grade 3 (première occurrence)	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, et/ou • Besoins en oxygène par canule nasale à haut débit^d, masque facial, masque sans recycleur ou masque Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution du SRC.^c • Instaurer des soins de support, pouvant inclure des soins intensifs. • Administrer la prémédication recommandée avant la dose suivante d'ELREXFIO. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 heures après l'administration de la dose suivante d'ELREXFIO. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé.
Grade 3 (récidive)	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, et/ou • Besoins en oxygène par canule nasale à haut débit^d, masque facial, masque sans recycleur ou masque Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement. • Instaurer des soins de support, pouvant inclure des soins intensifs.
Grade 4	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exception de la vasopressine), et/ou • Besoin en oxygène par pression positive (par exemple, pression positive continue [PPC], pression positive à deux niveaux [BiPAP], intubation et ventilation mécanique). 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement. • Instaurer des soins de support, pouvant inclure des soins intensifs.

a. D'après la classification 2019 de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) pour le SRC.

b. Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie, car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anti-cytokine.

c. Voir tableau 5 pour obtenir les recommandations relatives à la reprise du traitement par ELREXFIO après des reports de dose.

d. Le débit de la canule nasale à faible débit est ≤ 6 l/min, et celui de la canule nasale à haut débit est > 6 l/min.

Toxicités neurologiques, notamment ICANS

Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. Les patients doivent être immédiatement évalués et traités en fonction de la gravité des symptômes. En cas de toxicité neurologique grave ou pouvant engager le pronostic vital, des soins de support, pouvant inclure des soins intensifs, doivent être mis en place. Les patients ayant présenté un ICANS de grade 2 ou plus suite à une administration d'ELREXFIO doivent être informés qu'ils doivent rester à proximité d'un établissement de santé et faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes neurologiques pendant les 48 heures suivant la dose suivante d'ELREXFIO.

Tableau 3. Recommandations relatives à la prise en charge de l'ICANS

Grade ^a	Symptômes actuels ^b	Mesures
Grade 1	Score ICE de 7 – 9 ^c Ou altération du niveau de conscience ^d : se réveille spontanément.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution de l'ICANS.^e • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager l'instauration de médicaments anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, lévétiracétam) pour la prévention des crises convulsives.
Grade 2	Score ICE de 3 – 6 ^c Ou altération du niveau de conscience ^d : se réveille à la voix.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution de l'ICANS.^e • Administrer 10 mg de dexaméthasone^f par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager l'instauration de médicaments anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, lévétiracétam) pour la prévention des crises convulsives. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 heures après l'administration de la dose suivante d'ELREXFIO. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé.
Grade 3 (première occurrence)	Score ICE de 0 – 2 ^c ou altération du niveau de conscience ^d : ne se réveille qu'au contact d'un stimulus tactile, ou crises convulsives ^d , soit : <ul style="list-style-type: none"> • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui disparaît rapidement, ou • crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution de l'ICANS.^e • Administrer 10 mg de dexaméthasone^f par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager l'instauration de médicaments anticonvulsivants non sédatifs (par exemple,

Grade ^a	Symptômes actuels ^b	Mesures
	intervention, ou pression intracrânienne élevée : œdème focal/local à la neuro-imagerie ^d	lévétiracétam) pour la prévention des crises convulsives. <ul style="list-style-type: none"> • Instaurer des soins de support, pouvant inclure des soins intensifs. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 heures après l'administration de la dose suivante d'ELREXFIO. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé.
Grade 3 (récidive)	Score ICE de 0 – 2 ^c ou altération du niveau de conscience ^d : ne se réveille qu'au contact d'un stimulus tactile, ou crises convulsives ^d , soit : <ul style="list-style-type: none"> • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui disparaît rapidement, ou • crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, ou pression intracrânienne élevée : œdème focal/local à la neuro-imagerie ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement. • Administrer 10 mg de dexaméthasone^f par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager l'instauration de médicaments anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, lévétiracétam) pour la prévention des crises convulsives. • Instaurer des soins de support, pouvant inclure des soins intensifs.
Grade 4	Score ICE de 0 ^c ou altération du niveau de conscience ^d soit : <ul style="list-style-type: none"> • le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou • stupeur ou coma, ou crises convulsives ^d , soit : <ul style="list-style-type: none"> • crise convulsive (> 5 minutes) pouvant engager le pronostic vital, ou • crises cliniques ou électriques répétitives sans retour aux valeurs initiales entre chaque, ou troubles moteurs ^d : <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, ou pression intracrânienne élevée/œdème cérébral ^d , avec signes/symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement. • Administrer 10 mg de dexaméthasone^f par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Poursuivre l'utilisation de la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Une autre solution consiste à envisager l'administration de 1 000 mg de méthylprednisolone par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager l'instauration de médicaments anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, lévétiracétam) pour la prévention des crises convulsives. • Instaurer des soins de support, pouvant inclure des soins intensifs.

Grade ^a	Symptômes actuels ^b	Mesures
	<ul style="list-style-type: none"> • posture décérébrée ou décortiquée, ou • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing 	

Abréviations = encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE).

- D'après la classification 2019 de l'American society for transplantation and cellular therapy (ASTCT) pour l'ICANS.
- La prise en charge est déterminée par l'événement le plus sévère, non imputable à une autre cause.
- Si le patient peut être réveillé et est capable d'effectuer l'examen ICE, évaluer les éléments suivants : orientation (année, mois, ville, hôpital = 4 points) ; dénomination (nommer 3 objets, par exemple, montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; suivre des instructions (par exemple, « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; écriture (capacité à écrire une phrase standard = 1 point) ; et attention (compter à rebours à partir de 100 par dix = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'examen ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.
- Non imputable à une autre cause.
- Voir tableau 5 pour obtenir les recommandations sur la reprise du traitement par ELREXFIO après des reports de dose.
- Toutes les références à l'administration de dexaméthasone concernent la dexaméthasone ou des médicaments équivalents.

Tableau 4. Recommandations en cas d'autres effets indésirables

Effets indésirables	Sévérité	Mesures
Effets indésirables hématologiques (voir rubrique 4.8)	Numération absolue des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit égale ou supérieure à $0,5 \times 10^9/L$.^b
	Neutropénie fébrile	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles soit égale ou supérieure à $1 \times 10^9/L$ et que la fièvre disparaisse.^b
	Hémoglobine inférieure à 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit égal ou supérieur à 8 g/dL.^b
	Numération plaquettaire inférieure à 25 000/ μL Numération plaquettaire comprise entre 25 000/ μL et 50 000/ μL avec saignement	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit égale ou supérieure à 25 000/μL et qu'il n'y ait aucun signe de saignement.^b
Autres* effets indésirables non hématologiques ^a (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à rétablissement de grade 1 ou moins ou retour aux valeurs initiales.^b • Arrêter définitivement le traitement en l'absence de rétablissement.

- D'après les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE), version 5.0 du National cancer institute (NCI).
 - Voir tableau 5 pour obtenir les recommandations relatives à la reprise du traitement par ELREXFIO après des reports de dose (voir rubrique 4.2).
- * Autres que le SRC et l'ICANS.

Reprise d'ELREXFIO après un report de dose

Si l'administration d'une dose est reportée, le traitement doit être repris sur la base des recommandations listées dans le tableau 5, et selon le schéma posologique (voir tableau 1). Une

prémédication doit être administrée comme indiqué dans le tableau 5.

Tableau 5. Recommandations relatives à la reprise du traitement par ELREXFIO après un report de dose

Dernière dose administrée	Durée du report par rapport à la dernière dose administrée	Mesure
Première escalade de dose (12 mg)	2 semaines ou moins (≤ 14 jours)	Reprendre à la seconde escalade de dose (32 mg). ^a Si toléré, augmenter à 76 mg 4 jours plus tard.
	Plus de 2 semaines (> 14 jours)	Reprendre à la première escalade de dose (12 mg). ^a
Seconde escalade de dose (32 mg)	2 semaines ou moins (≤ 14 jours)	Reprendre à la dose de 76 mg.
	Entre plus de 2 semaines et 4 semaines (entre 15 jours et ≤ 28 jours)	Reprendre à la seconde escalade de dose (32 mg). ^a Si toléré, augmenter à 76 mg 1 semaine plus tard.
	Plus de 4 semaines (> 28 jours)	Reprendre à la première escalade de dose (12 mg). ^a
Toute dose complète de traitement (76 mg)	6 semaines ou moins (≤ 42 jours)	Reprendre à la dose de 76 mg.
	Entre plus de 6 semaines et 12 semaines (entre 43 jours et ≤ 84 jours)	Reprendre à la seconde escalade de dose (32 mg). ^a Si toléré, augmenter à 76 mg 1 semaine plus tard.
	Plus de 12 semaines (> 84 jours)	Reprendre à la première escalade de dose (12 mg). ^a

a. Administrer la prémédication recommandée avant la dose d'ELREXFIO.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être administrée dès que possible et, si nécessaire, le schéma posologique doit être ajusté pour maintenir l'intervalle entre les doses (voir tableau 1).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] > 30 mL/min/1,73 m²). Des données limitées sont disponibles concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère, voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à $1,5 \times$ LSN et toute AST, ou bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN, voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'ELREXFIO dans la population pédiatrique pour le traitement du myélome multiple.

Mode d'administration

ELREXFIO doit uniquement être administré par injection sous-cutanée et doit être administré par un professionnel de santé.

La dose requise doit être injectée dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). Il peut également être injecté dans le tissu sous-cutané de la cuisse.

ELREXFIO ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible, dure ou dans des zones présentant des cicatrices.

Pour les instructions concernant la manipulation 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 médicament administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un SRC, incluant des réactions pouvant engager le pronostic vital ou d'issue fatale, peut survenir chez les patients recevant ELREXFIO. Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent inclure, sans s'y limiter, une fièvre, une hypoxie, des frissons, une hypotension, une tachycardie, des céphalées et une élévation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.8).

Le traitement doit être instauré selon le schéma posologique d'escalade de dose afin de réduire le risque de SRC et les patients doivent être surveillés en conséquence suite à l'administration d'ELREXFIO. Une prémédication doit être administrée avant les trois premières doses afin de réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.2).

Il convient de conseiller aux patients de consulter d'urgence un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes de SRC.

Dès le premier signe de SRC, le traitement par ELREXFIO doit être interrompu et les patients doivent être immédiatement évalués en vue d'une hospitalisation. Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations de la rubrique 4.2, et une prise en charge supplémentaire doit être envisagée conformément aux recommandations de prise en charge locales. Les soins de support nécessaires à la prise en charge d'un SRC (incluant, mais sans s'y limiter, les agents antipyrétiques, l'administration de solutés de remplissage par voie intraveineuse, les vasopresseurs, les inhibiteurs de l'IL-6 ou du récepteur de l'IL-6, l'oxygène d'appoint, etc.) doivent être administrés de manière appropriée. Des analyses biologiques visant à surveiller la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique doivent être envisagées.

Toxicités neurologiques, y compris l'ICANS

Des toxicités neurologiques graves ou pouvant engager le pronostic vital, y compris l'ICANS, peuvent survenir après le traitement par ELREXFIO (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter tout signe ou symptôme (par exemple, diminution du niveau de conscience, convulsions et/ou faiblesse motrice) de toxicité neurologique pendant le traitement.

Il convient de conseiller aux patients de consulter d'urgence un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes de toxicité neurologique.

Dès le premier signe de toxicité neurologique, y compris d'ICANS, l'administration d'ELREXFIO doit être suspendue et une évaluation neurologique doit être envisagée. La prise en charge générale de la toxicité neurologique (par exemple, ICANS) est résumée dans le tableau 3 (voir rubrique 4.2).

En raison du risque d'ICANS, il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses le jour de la première et de la seconde escalade de dose et 48 heures après chacune des 2 escalades de doses et en cas de nouvelle apparition de tout symptôme neurologique (voir rubriques 4.2 et 4.7).

Infections

Des infections sévères, pouvant engager le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients recevant ELREXFIO (voir rubrique 4.8). Des infections virales nouvelles ou réactivées sont survenues au cours du traitement par ELREXFIO. Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est également survenue au cours du traitement par ELREXFIO.

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection avant et pendant le traitement par ELREXFIO et être traités de manière appropriée. Le traitement par ELREXFIO doit être suspendu selon la gravité de l'infection, comme indiqué dans le tableau 4 pour les autres effets indésirables non hématologiques (voir rubrique 4.2).

Les traitements antimicrobiens (par exemple, prévention de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et les antiviraux (par exemple, prévention de la réactivation du zona) prophylactiques doivent être administrés conformément aux recommandations de prise en charge locales.

Neutropénie

Des cas de neutropénie et de neutropénie fébrile ont été rapportés chez des patients recevant ELREXFIO (voir rubrique 4.8).

La numération formule sanguine doit être contrôlée au début du traitement et régulièrement pendant le traitement. Le traitement par ELREXFIO doit être interrompu comme indiqué dans le tableau 4 (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une neutropénie doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter tout signe d'infection. Les soins de support doivent être mis en place conformément aux recommandations de prise en charge locales.

Hypogammaglobulinémie

Des cas d'hypogammaglobulinémie ont été rapportés chez des patients recevant ELREXFIO (voir rubrique 4.8).

Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés pendant le traitement. Un traitement par immunoglobulines sous-cutanées ou intraveineuses (IgIV) doit être envisagé si les taux d'IgG sont inférieurs à 400 mg/dL et les patients doivent être traités conformément aux recommandations de prise en charge locales, incluant les recommandations contre les infections et la prophylaxie antimicrobienne.

Utilisation concomitante de vaccins à virus vivant

La sécurité de l'immunisation par des vaccins à virus vivant pendant ou après un traitement par ELREXFIO n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée dans les 4 semaines précédant l'administration de la première dose, pendant le traitement, et au moins 4 semaines après le traitement.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec ELREXFIO.

Le relargage initiale des cytokines en début de traitement par ELREXFIO peut inhiber les enzymes du cytochrome (CYP) P450. Le risque d'interaction le plus élevé est attendu pendant et jusqu'à 7 jours après le schéma posologique d'escalade de dose d'ELREXFIO ainsi que pendant et jusqu'à 14 jours après un SRC. Pendant cette période, la toxicité ou les concentrations du médicament doivent être surveillées chez les patients qui reçoivent en même temps des substrats sensibles du CYP ayant un index thérapeutique étroit (par exemple, la ciclosporine, la phénytoïne, le sirolimus et la warfarin). La dose du médicament concomitant doit être ajustée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par ELREXFIO.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ELREXFIO et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données humaines ou animales permettant d'évaluer le risque lié à l'utilisation de l'elranatamab pendant la grossesse. On sait que l'immunoglobuline (IgG) humaine traverse le placenta après le premier trimestre de la grossesse. De par son mécanisme d'action, l'elranatamab peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte et, par conséquent, l'utilisation d'ELREXFIO n'est pas recommandée pendant la grossesse.

ELREXFIO étant associé à une hypogammaglobulinémie, il convient d'envisager une évaluation des taux d'immunoglobuline chez les nouveau-nés de mères traitées par ELREXFIO.

Allaitement

On ne sait pas si l'elranatamab est excrété dans le lait humain ou animal, s'il affecte les nourrissons allaités ou s'il affecte la production de lait. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par ELREXFIO et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'elranatamab sur la fertilité humaine. Les effets de

l'elranatamab sur la fertilité mâle et femelle n'ont pas été évalués dans les études menées chez l'animal.

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

ELREXFIO a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison du risque d'ICANS, les patients recevant ELREXFIO présentent un risque d'altération du niveau de conscience (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses le jour de la première et de la seconde escalade de dose et 48 heures après chacune des 2 escalades de doses et en cas de nouvelle apparition d'une toxicité neurologique jusqu'à la résolution de tout symptôme neurologique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont le SRC (57,9 %), l'anémie (54,1 %), la neutropénie (44,8 %), la fatigue (44,3 %), l'infection des voies aériennes supérieures (38,8 %), la réaction au site d'injection (38,3 %), la diarrhée (37,7 %), la pneumonie (37,2 %), la thrombopénie (36,1 %), la lymphopénie (30,1 %), la diminution de l'appétit (26,8 %), la fièvre (27,3 %), le rash (26,2 %), l'arthralgie (25,1 %), l'hypokaliémie (23,0 %), les nausées (21,3 %) et la sécheresse cutanée (21,3 %).

Les effets indésirables graves sont la pneumonie (30,6 %), le sepsis (15,3 %), le SRC (12,6 %), l'anémie (5,5 %), l'infection des voies aériennes supérieures (4,9 %), l'infection des voies urinaires (3,3 %), la neutropénie fébrile (2,7 %), la dyspnée (2,2 %) et la fièvre (2,2 %).

Tableau listant les effets indésirables

Le tableau 6 récapitule les effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu ELREXFIO selon le schéma posologique recommandé (N=183 comprenant 64 patients ayant précédemment reçu un conjugué anticorps-médicament (CAM) ou un traitement par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR) ciblant le BCMA [cohorte de soutien B]). La durée médiane du traitement était de 4,1 (intervalle : 0,03 à 20,3) mois. Les données de sécurité d'ELREXFIO ont également été évaluées dans l'ensemble de la population traitée (N = 265) et aucun autre effet indésirable n'a été identifié.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification des systèmes d'organes MedDRA et par 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 ($< 1/10\ 000$) et 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, le cas échéant, suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6. Effets indésirables observés chez les patients atteints de myélome multiple traités par ELREXFIO, au cours de l'étude MagnetisMM-3, à la dose recommandée

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence (Tous grades confondus)	N = 183	
			Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Infections et infestations	Pneumonie ^a	Très fréquent	37,2	24,6
	Sepsis ^b	Très fréquent	18,0	12,6
	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent	38,8	5,5
	Infection des voies urinaires	Très fréquent	12,6	4,4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	44,8	43,2
	Anémie	Très fréquent	54,1	42,6
	Thrombopénie	Très fréquent	36,1	26,2
	Lymphopénie	Très fréquent	30,1	27,9
	Leucopénie	Très fréquent	17,5	12,6
	Neutropénie fébrile	Fréquent	2,7	2,7
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines	Très fréquent	57,9	0,5
	Hypogammaglobulinémie	Très fréquent	14,2	2,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent	26,8	1,1
	Hypokaliémie	Très fréquent	23,0	8,7
	Hypophosphatémie	Fréquent	6,6	0,5
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique ^c	Très fréquent	15,8	1,1
	Maux de tête	Très fréquent	19,1	0
	Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)	Fréquent	3,3	1,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Très fréquent	19,1	4,9
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	37,7	1,1
	Nausées	Très fréquent	21,3	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^d	Très fréquent	26,2	0
	Sécheresse cutanée	Très fréquent	21,3	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Très fréquent	25,1	1,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Très fréquent	38,3	0
	Pyrexie	Très fréquent	27,3	3,3
	Fatigue	Très fréquent	44,3	6,0
Investigations	Elévation des Transaminases	Très fréquent	16,9	5,5

- a. Pneumonie comprend pneumonie, pneumonie COVID-19, aspergillose bronchopulmonaire, infection bactérienne des voies aériennes inférieures, infection virale des voies aériennes inférieures, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie fongique, pneumonie grippale, pneumonie à *Pseudomonas*, pneumonie virale, pneumonie atypique, pneumonie à coronavirus, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à pneumocoque, pneumonie respiratoire syncytiale virale.
- b. Sepsis comprend sepsis, bactériémie, bactériémie liée à un dispositif, sepsis lié à un dispositif, bactériémie à *Escherichia*, sepsis à *Escherichia*, sepsis à *Klebsiella*, sepsis à *Pseudomonas*, choc septique, bactériémie à staphylocoque, sepsis à staphylocoque, sepsis à streptocoque, lurosepsie, bactériémie à *Campylobacter*.
- c. Neuropathie périphérique comprend neuropathie périphérique sensitive, paresthésie, neuropathie sensorimotrice périphérique, dysesthésie, neuropathie périphérique, neuropathie motrice périphérique, syndrome de Guillain-Barré, hypoesthésie, névralgie, polyneuropathie.

- d. Rash comprend dermatite exfoliatrice, dermatite exfoliatrice généralisée, érythème, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, exanthème intertrigineux et de flexion symétrique lié au médicament, épidermolyse.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un SRC a été observé chez 57,9 % des patients ayant reçu ELREXFIO selon le schéma posologique recommandé, avec un SRC de grade 1 chez 43,7 %, de grade 2 chez 13,7 % et de grade 3 chez 0,5 % des patients. La plupart des patients ont présenté un SRC après la première escalade de dose (43,2 %) ou la seconde escalade de dose (19,1 %), 7,1 % des patients ont présenté un SRC après la première dose complète de traitement et 1,6 % des patients après une dose ultérieure. Une récurrence de SRC a été observée chez 13,1 % des patients. Le délai médian d'apparition d'un SRC était de 2 (intervalle : 1 à 9) jours après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 2 (intervalle : 1 à 19) jours.

Parmi les patients ayant développé un SRC, les symptômes associés comprenaient la fièvre (99 %), l'hypotension (21 %), l'hypoxie (11,4 %). 33 % des patients ont reçu du tocilizumab (ou du siltuximab) et 15,1 % des patients ont reçu des corticostéroïdes pour le traitement du SRC.

Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

Un ICANS a été observé chez 3,3 % des patients après un traitement par ELREXFIO selon le schéma posologique recommandé, avec un ICANS de grade 1 chez 0,5 %, de grade 2 chez 1,6 % et de grade 3 chez 1,1 % des patients. La majorité des patients ont présenté un ICANS après la première escalade de dose (2,7 %), 1 (0,5 %) patient a présenté un ICANS après la seconde escalade de dose et 1 (0,5 %) patient a présenté un ICANS après une dose ultérieure. Une récurrence d'ICANS a été observée chez 1,1 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 3 (intervalle : 1 à 4) jours après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 2 (intervalle : 1 à 18) jours.

La survenue d'un ICANS peut être concomitante à un SRC, ou ultérieure à la résolution d'un SRC ou peut être indépendant de la survenue SRC. Les symptômes les plus fréquents de l'ICANS sont une altération du niveau de conscience et des scores d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices immunitaires (ICE) de grade 1 ou de grade 2 (voir tableau 3). Parmi les patients ayant développé un ICANS, 66,7 % ont reçu des corticostéroïdes, 33,3 % du tocilizumab (ou du siltuximab), 33,3 % du lévétiracétam et 16,7 % de l'anakinra pour le traitement de l'ICANS.

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

Symptômes et signes

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des études cliniques. La dose maximale tolérée d'elranatamab n'a pas été déterminée. Au cours des études cliniques, des doses allant jusqu'à 76 mg 1 fois par semaine ont été administrées.

Traitement

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et un traitement de support approprié doit être mis en place immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

L'elranatamab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T qui se lie au CD3-epsilon sur les lymphocytes T et à l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) exprimé sur les plasmocytes, les plasmablastes et les cellules myélomateuses. La liaison de l'elranatamab au BCMA exprimé sur les cellules tumorales et au CD3 exprimé sur les lymphocytes T est indépendante de la spécificité du récepteur des lymphocytes T (TCR) natif ou de la dépendance aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. L'elranatamab a activé les lymphocytes T, entraîné la relargage des cytokines pro-inflammatoires et provoqué la lyse des cellules du myélome multiple.

Effets pharmacodynamiques

Immunogénicité

Au cours du traitement par elranatamab à la dose recommandée, des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez 8,3 % des participants. Aucune preuve d'un impact des AAM n'a été observée sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité ; toutefois les données sont encore limitées.

Efficacité et sécurité cliniques

Myélome multiple en rechute ou réfractaire

L'efficacité d'ELREXFIO en monothérapie a été évaluée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire dans le cadre d'une étude de phase II en ouvert, non randomisée et multicentrique (MagnetisMM-3). L'étude incluait des patients réfractaires à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38. L'étude MagnetisMM-3 a inclus 123 patients naïfs de traitement antérieur ciblant le BCMA (cohorte pivot A). Les patients présentaient une maladie mesurable selon les critères de l'International myeloma working group (IMWG) au moment du recrutement. Pour être inclus dans l'étude les patients devaient présenter un score ECOG ≤ 2 , une fonction médullaire adéquate à l'inclusion (numération absolue des neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/L$, numération plaquettaire $\geq 25 \times 10^9/L$, taux d'hémoglobine $\geq 8 \text{ g/dL}$), une fonction rénale (ClCr $\geq 30 \text{ mL/min}$) et hépatique [aspartate aminotransférase (AST) et alanine transaminase (ALT) $\leq 2,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN)], bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN) adéquates, et une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 40 \%$. Les patients atteints de myélome multiple indolent, de leucémie à plasmocytes active, d'amyloïdose, de POEMS (syndrome de polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, trouble des cellules plasmiques monoclonales et altérations cutanées), ou ayant reçu une greffe de cellules souches dans les 12 semaines précédant l'inclusion, souffrant d'infections actives, de neuropathies et de maladies cardiovasculaires cliniquement significatives n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les patients ont reçu une administration sous-cutanée d'ELREXFIO à des doses croissantes (phase d'escalade de dose) de 12 mg au Jour 1 et de 32 mg au Jour 4 du traitement, suivies de la première dose complète d'ELREXFIO (76 mg) au Jour 8 du traitement. Par la suite, les patients ont reçu 76 mg d'ELREXFIO une fois par semaine. Après 24 semaines, l'intervalle d'administration a été modifié de toutes les semaines à toutes les 2 semaines chez les patients ayant obtenu une réponse partielle ou meilleure, comme définie selon les critères de l'IMWG, et persistante pendant au moins 2 mois, (voir rubrique 4.2).

Parmi les 123 patients traités dans la cohorte pivot A, l'âge médian était de 68 ans (intervalle : 36 à 89) ans, avec 19,5 % de patients âgés de ≥ 75 ans. 44,7 % des patients étaient des femmes ; 58,5 % étaient

blancs, 13 % étaient asiatiques, 8,9 % étaient hispaniques/latino-américains et 7,3 % étaient noirs. Le stade de la maladie (R-ISS) à l'entrée dans l'étude était de 22,8 % au stade I, 55,3 % au stade II et 15,4 % au stade III. Le délai médian entre le diagnostic initial de myélome multiple et l'inclusion dans l'étude était de 72,9 (intervalle : 16 à 228) mois. Les patients avaient reçu une médiane de 5 lignes de traitement antérieures (intervalle : 2 à 22) ; 96,0 % d'entre eux avaient reçu ≥ 3 lignes de traitement antérieures. 96,7 % étaient triple-réfractaires et 95,9 % étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement. 68,3 % ont reçu une greffe de cellules souches autologues antérieure et 5,7 % une greffe de cellules souches allogéniques antérieure. 25,2 % des patients présentaient une anomalie cytogénétique à haut risque [t(4;14), t(14;16) ou del(17p)]. 31,7 % des patients présentaient une maladie extramédullaire (présence d'un plasmocytome [extramédullaire et/ou paramédullaire] avec une composante des tissus mous) à l'inclusion selon le comité indépendant de relecture centralisée en aveugle (BICR, Blinded Independent Central Review).

Les résultats d'efficacité étaient basés sur le taux de réponse et la durée de la réponse (DR), tels qu'évalués par le BICR comme définie selon les critères de l'IMWG. Les résultats d'efficacité de la cohorte pivot A sont présentés dans le tableau 7. Chez les patients répondeurs, la médiane (intervalle) de suivi à partir de la dose initiale était de 15,2 (2,4 ; 24,2) mois.

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude MagnetisMM-3 dans la cohorte pivot A

	Patients naïfs de traitement ciblant le BCMA (cohorte pivot A)
	Tous les patients traités (N = 123)
Taux de réponse objective (TRO : RCs+RC+TBRP+RP), n (%) (IC à 95 %)	75 (61,0 %) (51,8 ; 69,6)
Réponse complète stringente (RCs)	19 (15,4 %)
Réponse complète (RC)	25 (20,3 %)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	25 (20,3 %)
Réponse partielle (RP)	6 (4,9 %)
Taux de réponse complète (RCs+RC), n (%) (IC à 95 %)	44 (35,8 %) (27,3 ; 44,9)
Délai jusqu'à la première réponse (mois)	
Nombre de répondeurs	75
Médiane	1,22
Intervalle	(0,9 ; 7,4)
Durée de la réponse (DR) (mois)	
Nombre de répondeurs	75
Médiane (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)
Taux de patients maintenant la réponse à 6 mois (IC à 95 %)	89,1 (79,5 ; 94,4)
Taux de patients maintenant la réponse à 9 mois (IC à 95 %)	80,7 (69,5 ; 88,1)
Taux de patients maintenant la réponse à 12 mois (IC à 95 %)	74,3 (62,3 ; 83,0)
Taux de patients maintenant la réponse à 15 mois (IC à 95 %)	70,8 (58,2 ; 80,2)
Taux de négativité de la MRM^a chez les patients ayant obtenu une RC ou une RCs et dont la MRM pouvait être évaluée (29 des 44 patients ayant atteint une RC/RCs ont pu être évalués pour la MRM) n (%) (IC à 95 %)	26 (89,7 %) (72,7 ; 97,8)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable ; MRM = maladie résiduelle minimale.

a. Par seuil de 10^{-5} , test clonoSEQ de séquençage de nouvelle génération (Adaptive Biotechnologies).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ELREXFIO dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] en %) pour l'elranatamab non lié, sauf indication contraire. La concentration maximale (C_{\max}) et l'aire sous la courbe (ASC_{tau}) de l'elranatamab après la première administration sous-cutanée ont augmenté de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses évaluées administrées par voie sous-cutanée (~ 6 à 76 mg). Le rapport d'accumulation médiane après 24 semaines d'administration hebdomadaire par rapport à la première dose sous-cutanée d'elranatamab de 76 mg pour la C_{\max} et l' ASC_{tau} était de 6,6 et 11,2, respectivement. La C_{moy} , la C_{\max} , et la $C_{\text{résid}}$ (concentration résiduelle) attendues de l'elranatamab sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques attendues de l'elranatamab selon la dose recommandée

Temps d'évaluation	Paramètres		
	C_{moy} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{résid}}$ ($\mu\text{g/mL}$)
Fin de l'administration hebdomadaire (Semaine 24)	32,7 (49 %)	33,6 (48 %)	31,2 (50 %)
État d'équilibre (administration toutes les deux semaines) ^{a,b}	18,4 (57 %)	20,1 (55 %)	15,9 (64 %)

a. Chez les patients ayant obtenu une réponse.

b. L'exposition à l'état d'équilibre de la dose d'elranatamab administrée toutes les deux semaines est estimée à la Semaine 48.

Absorption

La biodisponibilité moyenne attendue de l'elranatamab était de 56,2 % lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée. Le T_{\max} médian après l'administration d'elranatamab par voie SC, toutes doses confondues, était compris entre 3 et 7 jours.

Distribution

D'après le modèle pharmacocinétique de population, le volume moyen de distribution de l'elranatamab non lié était de 4,78 l, 69 % (CV) pour le compartiment central et de 2,83 L pour le compartiment périphérique.

Élimination

La demi-vie moyenne géométrique attendue de l'elranatamab est de 22, 64 % (CV) jours à la semaine 24 après les doses hebdomadaires de 76 mg. D'après le modèle pharmacocinétique de population, la clairance moyenne attendue de l'elranatamab est de 0,324 l/jour, 69 % (CV).

Populations particulières

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'elranatamab en fonction de l'âge (36 à 89 ans), du sexe (167 hommes, 154 femmes), de l'origine ethnique (193 Blancs, 49 Asiatiques, 29 Noirs) et du poids corporel (37 à 160 kg).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée sur l'elranatamab chez des patients présentant une insuffisance rénale. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{DFGe} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{DFGe} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) n'a pas influencé de manière significative la pharmacocinétique de l'elranatamab. Les données disponibles concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sont limitées.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée sur l'elranatamab chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à $1,5 \times \text{LSN}$ et toute AST, ou bilirubine totale $\leq \text{LSN}$ et AST $> \text{LSN}$) n'a pas influencé de manière significative la pharmacocinétique de l'elranatamab. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $3,0 \times \text{LSN}$ et toute AST) ou sévère (bilirubine totale $> 3,0 \times \text{LSN}$ et toute AST).

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène ou génotoxique de l'elranatamab.

Toxicité pour la reproduction et fertilité

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer les effets de l'elranatamab sur la fertilité, la reproduction et le développement fœtal.

Au cours d'une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines chez des singes cynomolgus sexuellement matures, aucun effet notable n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles et femelles après l'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 6 mg/kg/semaine (environ 6,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition tenant compte de l'ASC).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Édétate disodique
L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80
Saccharose
Eau pour préparations injectables

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

2 ans.

Seringue préparée

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à une température de 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture empêche les risques de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable

1,1 mL de solution en flacon (verre de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'un joint en aluminium avec capuchon rabattable contenant 44 mg d'elranatamab.
Conditionnement de 1 flacon.

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable

1,9 mL de solution en flacon (verre de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'un joint en aluminium avec capuchon rabattable contenant 76 mg d'elranatamab.
Conditionnement de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable se présente sous la forme d'une solution prête à l'emploi qui ne nécessite aucune dilution avant administration. Ne pas agiter.

ELREXFIO est une solution limpide à légèrement opalescente, et incolore à brun pâle. La solution ne doit pas être administrée si elle présente une coloration anormale ou si elle contient des particules.

Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer et administrer ELREXFIO.

Instructions relatives à la préparation

Les flacons d'ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable sont à usage unique exclusivement.

ELREXFIO doit être préparé selon les instructions mentionnées ci-dessous (voir tableau 9), en fonction de la dose requise. Il est suggéré d'utiliser un flacon unidose de 44 mg/1,1 mL (40 mg/mL) pour chacune des doses de la phase d'escalade de doses.

Tableau 9. Instructions relatives à la préparation d'ELREXFIO

Dose requise	Volume de dose
12 mg (première escalade de dose)	0,3 mL
32 mg (seconde escalade de dose)	0,8 mL
76 mg (dose complète de traitement)	1,9 mL

Une fois le bouchon du flacon percé, le flacon et la seringue d'administration doivent être utilisés immédiatement. Si une fois préparée, la seringue d'administration n'est pas utilisée immédiatement,

conserver la seringue à une température comprise entre 2 °C et 30 °C pendant un maximum de 24 heures.

Élimination

Le flacon et le contenu restant doivent être éliminés après un usage unique. 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/23/1770/001
EU/1/23/1770/002

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

Date de première 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

**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

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Service Company BV
10 Hoge Wei
1930 Zaventem
Belgique

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**

Le titulaire de l'AMM veille à ce que, dans chaque État membre où ELREXFIO est commercialisé, tous les patients/soignants susceptibles d'utiliser l'elranatamab aient accès à la carte de surveillance du patient ou qu'ils la reçoivent. Cette carte informe les patients et leur explique les risques de SRC et de toxicités neurologiques, notamment l'ICANS. La carte de surveillance du patient comprend également un message d'avertissement destiné au professionnel de santé qui traite le patient, l'informant que ce dernier reçoit de l'elranatamab.

La carte de surveillance du patient contiendra les messages clés suivants :

- une description des principaux signes et symptômes du SRC et de l'ICANS ;
- le rappel qu'ils doivent rester à proximité d'un établissement de santé et faire l'objet d'une surveillance quotidienne en vue de détecter tout signe et symptôme pendant 48 heures après l'administration des deux premières escalade de dose ;
- une description du moment où il convient de consulter d'urgence le professionnel de santé ou demander une aide d'urgence, si des signes et symptômes de SRC ou d'ICANS surviennent ;
- les coordonnées du médecin prescripteur.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de l'elranatamab en monothérapie indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, notamment un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé après le dernier traitement, le titulaire de l'AMM soumettra les résultats de l'étude C1071005, une étude randomisée de phase III portant sur l'elranatamab en monothérapie et l'elranatamab + daratumumab par rapport au daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone chez des participants atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure comprenant le lénalidomide et un IP.	Juin 2027
Afin de mieux caractériser la durée de la réponse et la sécurité à long terme chez les sujets atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, le titulaire de l'AMM soumettra le rapport final de l'étude C1071003, une étude de phase II, en ouvert, multicentrique et non randomisée portant sur l'elranatamab en monothérapie chez des participants atteints de MM réfractaires à au moins un IP, un IMiD et un anticorps anti-CD38.	Mars 2025

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (44 mg/1,1 mL)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable
elranatamab

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

Un flacon de 1,1 mL contient 44 mg d'elranatamab (40 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : édétate disodique, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon (44 mg/1,1 mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée uniquement.

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

Ne pas agiter.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/23/1770/001

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**

ÉTIQUETTE DU FLACON (44 mg/1,1 mL)

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

ELREXFIO 40 mg/mL, injection
elranatamab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

44 mg/1,1 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (76 mg/1,9 mL)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable
elranatamab

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

Un flacon de 1,9 mL contient 76 mg d'elranatamab (40 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : édétate disodique, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon (76 mg/1,9 mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée uniquement.

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

Ne pas agiter.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/23/1770/002

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**

ÉTIQUETTE DU FLACON (76 mg/1,9 mL)

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

ELREXFIO 40 mg/mL, injection
elranatamab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

76 mg/1,9 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable elranatamab

▼ 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.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir 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 ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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 qu'ELREXFIO et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ELREXFIO ?
3. Comment ELREXFIO est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ELREXFIO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ELREXFIO et dans quels cas est-il utilisé ?

ELREXFIO est un médicament anticancéreux contenant comme substance active l'elranatamab. Il est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple.

Il est utilisé seul pour les patients dont le cancer est revenu (récidivant) et qui ne répondent plus aux traitements précédents (réfractaires), ayant reçu au moins trois autres types de traitement et dont le cancer s'est aggravé depuis l'administration du dernier traitement.

Comment agit ELREXFIO

ELREXFIO est un anticorps, un type de protéine qui a été conçu pour reconnaître et se fixer sur des cibles spécifiques dans votre organisme. ELREXFIO cible l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui se trouve sur les cellules cancéreuses du myélome multiple, et le cluster de différenciation 3 (CD3), qui se trouve sur les lymphocytes T, un type particulier de globules blancs dans votre système immunitaire. Ce médicament agit en s'attachant à ces cibles et, ainsi, il rassemble les cellules cancéreuses et les lymphocytes T. Ceci permet à votre système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses du myélome multiple.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ELREXFIO ?

ELREXFIO ne doit pas vous être administré

Si vous êtes allergique à l'elranatamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous n'êtes pas sûr(e) d'être allergique, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir ELREXFIO.

Avertissements et précautions

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère de tous vos problèmes de santé avant de recevoir ELREXFIO, notamment si vous avez eu des infections récentes.

Attention aux effets indésirables graves.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets suivants :

- Signes d'une affection connue sous le nom de « syndrome de relargage des cytokines » (SRC). Le SRC est une réaction immunitaire grave qui se manifeste par des symptômes tels que fièvre, difficultés à respirer, frissons, maux de tête, faible pression artérielle, rythme cardiaque rapide, sensations de vertige et taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang.
- Effets sur le système nerveux. Les symptômes comprennent une sensation de confusion, une sensation de baisse de la vigilance ou des difficultés à parler ou écrire. Certains de ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires » (ICANS).
- Signes et symptômes d'une infection tels que fièvre, frissons, fatigue ou difficultés à respirer.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des signes ci-dessus.

ELREXFIO et les vaccins

Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir ELREXFIO si vous avez récemment reçu ou prévoyez de recevoir une vaccination.

Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants dans les quatre semaines précédant l'administration de votre première dose d'ELREXFIO et pendant votre traitement par ELREXFIO.

Examens et contrôles

Avant de recevoir ELREXFIO, votre médecin vérifiera votre numération sanguine pour détecter tout signe d'infection. Si vous avez une infection, elle sera traitée avant le début du traitement par ELREXFIO. Votre médecin vérifiera également si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Pendant le traitement par ELREXFIO, votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables. Votre médecin surveillera les signes et les symptômes du SRC et de l'ICANS pendant 48 heures après chacune des 2 escalades de doses d'ELREXFIO. Votre médecin vérifiera également régulièrement votre numération sanguine, car le nombre de cellules sanguines et d'autres composants du sang peut diminuer.

Enfants et adolescents

ELREXFIO n'est pas destiné aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans. En effet, on ne sait pas comment le médicament les affectera.

Autres médicaments et ELREXFIO

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (par exemple, la cyclosporine, la phénytoïne, le sirolimus ou la warfarin). Cela inclut les médicaments que vous pouvez obtenir sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse et allaitement

On ne sait pas si ELREXFIO affecte l'enfant à naître ou s'il passe dans le lait maternel.

Grossesse — Informations destinées aux femmes

ELREXFIO n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir ELREXFIO si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous envisagez d'avoir un enfant.

Si vous êtes en âge de procréer, votre médecin devra effectuer un test de grossesse avant le début du traitement.

Si vous débutez une grossesse pendant votre traitement par ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Contraception

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par ELREXFIO.

Allaitement

Vous ne devriez pas allaiter pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par ELREXFIO.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent se sentir fatiguées, étourdiées ou confuses pendant le traitement par ELREXFIO. Ne conduisez pas et n'utilisez ni outils ni machines pendant au moins 48 heures après chacune de vos 2 doses de la phase d'escalade de doses et jusqu'à ce que vos symptômes s'améliorent, ou selon les instructions de votre professionnel de santé.

ELREXFIO contient du sodium

ELREXFIO contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment ELREXFIO est-il administré ?

Quelle est la dose administrée ?

Vous recevrez ELREXFIO sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du cancer. La dose recommandée d'ELREXFIO sera de 76 mg, mais les deux premières doses seront plus faibles.

ELREXFIO est administré comme suit :

- Vous recevrez une première escalade de dose de 12 mg le Jour 1 de la Semaine 1.
- Vous recevrez ensuite une seconde escalade de dose de 32 mg le Jour 4 de la Semaine 1.
- De la Semaine 2 à la Semaine 24 (Jour 1), vous recevrez une dose complète de traitement de 76 mg une fois par semaine, tant que vous tirerez un bénéfice du traitement par ELREXFIO.
- À partir de la Semaine 25, votre médecin pourrait modifier votre traitement de une fois par semaine à une fois toutes les deux semaines, tant que votre cancer répond au traitement par ELREXFIO.

Vous devez rester à proximité d'un établissement de santé pendant 48 heures après chacune des deux premières doses de la phase d'escalades de dose, au cas où vous présenteriez des effets indésirables. Votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables pendant 48 heures après chacune des deux premières doses.

Comment le médicament est-il administré ?

ELREXFIO vous sera toujours administré par votre médecin ou votre infirmier/ère sous forme d'injection sous la peau (sous-cutanée). Elle est administrée dans la région de l'estomac ou de la cuisse.

Il est possible que vous présentiez une réaction au site d'injection, notamment une rougeur cutanée, une douleur, un gonflement, une ecchymose, une éruption cutanée, des démangeaisons ou un saignement. Ces effets sont généralement légers et disparaissent d'eux-mêmes sans qu'un traitement supplémentaire soit nécessaire.

Autres médicaments administrés pendant le traitement par ELREXFIO

Vous recevrez des médicaments une heure avant chacune de vos trois premières doses d'ELREXFIO. Ils permettront de réduire le risque d'effets indésirables, tels que le syndrome de relargage des cytokines (voir rubrique 4). Ces médicaments peuvent être les suivants :

- Médicaments pour réduire le risque de fièvre (tel que le paracétamol)
- Médicament pour réduire le risque d'inflammation (corticostéroïdes)
- Médicament pour réduire le risque de réaction allergique (antihistaminiques tels que la diphenhydramine)

Ces médicaments pourraient également vous être administrés pour des doses ultérieures d'ELREXFIO, en fonction des symptômes que vous présentez après avoir pris ELREXFIO.

Vous pourriez également recevoir d'autres médicaments en fonction des symptômes que vous pourriez présenter ou de vos antécédents médicaux.

Si vous avez reçu plus d'ELREXFIO que vous n'auriez dû

Ce médicament sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ère. Dans le cas improbable où vous en receviez en trop grande quantité (surdosage), votre médecin surveillera la survenue d'effets indésirables.

Si vous manquez votre rendez-vous pour recevoir ELREXFIO

Il est très important de venir à tous vos rendez-vous pour garantir le bon fonctionnement de votre traitement. Si vous manquez un rendez-vous, prenez-en un autre dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

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.

Effets indésirables graves

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants, qui peuvent être sévères, voire mortels.

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Syndrome de relargage des cytokines, une réaction immunitaire grave pouvant provoquer de la fièvre, des difficultés à respirer, des frissons, des sensations de vertige ou des étourdissements, un rythme cardiaque rapide, une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang ;
- Faible taux de neutrophiles (un type de globules blancs qui combat les infections ; neutropénie) ;
- Faible taux d'anticorps appelés « immunoglobulines » dans le sang (hypogammaglobulinémie), ce qui peut rendre les infections plus probables ;
- Infection, pouvant se manifester par de la fièvre, des frissons, de la fatigue, ou un essoufflement.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), une réaction immunitaire grave pouvant avoir des effets sur votre système nerveux. Certains des symptômes sont les suivants :
 - Sensation de confusion
 - Baisse de la vigilance
 - Difficultés à parler ou écrire

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables sont mentionnés ci-dessous. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Faible taux de globules rouges (anémie)
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Infection du nez et de la gorge (infection des voies aériennes supérieures)
- Réactions au site d'injection ou à proximité, y compris rougeur de la peau, démangeaisons, gonflement, douleur, ecchymoses, éruption cutanée ou saignement
- Diarrhée
- Infection pulmonaire (pneumonie)
- Faible taux de plaquettes sanguines (cellules favorisant la coagulation du sang ; thrombopénie)
- Faible taux d'un type de lymphocytes, un type de globules blancs (lymphopénie)
- Fièvre (pyrexie)
- Diminution de l'appétit
- Éruption cutanée
- Sécheresse cutanée
- Douleur dans les articulations (arthralgie)
- Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Envie de vomir (nausées)
- Maux de tête
- Difficulté à respirer (dyspnée)
- Septicémie (sepsis)
- Faible nombre de globules blancs (leucopénie)
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang (augmentation des transaminases)
- Lésions nerveuses dans les jambes et/ou les bras pouvant entraîner des picotements, des engourdissements, des douleurs ou une perte de la sensation (neuropathie périphérique)
- Infection des parties du corps qui recueillent et éliminent l'urine (infection des voies urinaires)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Faible taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Faible nombre de neutrophiles dans le sang, associé à de la fièvre (neutropénie fébrile)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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 ELREXFIO

ELREXFIO sera conservé à l'hôpital ou à la clinique par votre médecin.

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 la boîte et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La seringue préparée peut être conservée pendant 24 heures jusqu'à 30 °C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale ou d'autres signes visibles de détérioration.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ELREXFIO

- La substance active est l'elranatamab. ELREXFIO se présente sous deux conditionnements différents :
 - Un flacon de 1,1 mL contient 44 mg d'elranatamab (40 mg/mL).
 - Un flacon de 1,9 mL contient 76 mg d'elranatamab (40 mg/mL).

Les autres composants sont : édétate disodique, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose, eau pour préparations injectables (voir « ELREXFIO contient du sodium » dans la rubrique 2).

Comment se présente ELREXFIO et contenu de l'emballage extérieur

ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable (injection) se présente sous la forme d'un liquide incolore à brun pâle. ELREXFIO est fourni sous deux formes. Chacune dans un emballage en carton contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Belgique

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

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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 santé :

ELREXFIO 40 mg/mL solution injectable se présente sous la forme d'une solution prête à l'emploi qui ne nécessite aucune dilution avant administration. Ne pas agiter.

ELREXFIO est une solution limpide à légèrement opalescente, et incolore à brun pâle. La solution ne doit pas être administrée si elle présente une coloration anormale ou si elle contient des particules.

Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer et administrer ELREXFIO.

Instructions relatives à la préparation

Les flacons d'ELREXFIO 40 mg/mL solution injectable sont à usage unique exclusivement.

ELREXFIO doit être préparé selon les instructions mentionnées ci-dessous (voir tableau 1), en fonction de la dose requise. Il est suggéré d'utiliser un flacon unidose de 44 mg/1,1 mL (40 mg/mL) pour chacune des doses de la phase d'escalade de dose.

Tableau 1. Instructions relatives à la préparation d'ELREXFIO

Dose requise	Volume de dose
12 mg (escalade de dose 1)	0,3 mL
32 mg (escalade de dose 2)	0,8 mL
76 mg (dose complète de traitement)	1,9 mL

Une fois le bouchon du flacon percé, le flacon et la seringue d'administration doivent être utilisés immédiatement. Si une fois préparée, la seringue d'administration n'est pas utilisée immédiatement, conserver la seringue à une température comprise entre 2 °C et 30 °C pendant un maximum de 24 heures.

Instructions relatives à l'administration

ELREXFIO doit être administré par injection sous-cutanée uniquement et par un professionnel de santé.

La dose requise d'ELREXFIO doit être injectée dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). ELREXFIO peut également être injecté dans le tissu sous-cutané de la cuisse.

ELREXFIO pour injection sous-cutanée ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible, dure ou dans des zones présentant des cicatrices.

Traçabilité

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

Élimination

Le flacon et le contenu restant doivent être éliminés après un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.