

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

ELAHERE 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg de mirvétuximab soravtansine.
Un flacon contient 100 mg de mirvétuximab soravtansine dans 20 mL.

Le mirvétuximab soravtansine est un conjugué anticorps-médicament (anticorps conjugué) dirigé contre le récepteur alpha du folate (FR α). L'anticorps conjugué est composé d'un anticorps monoclonal de sous type IgG1 anti-FR α , produit selon la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), et conjugué via un linker clivable (ester d'acide butanoïque, 4-(2-pyridinyldithio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidiny)) à un maytansinoïde DM4, un agent anti-tubuline. Le mirvétuximab soravtansine contient en moyenne 3,4 molécules du cytotoxique DM4 liées à l'anticorps anti-FR α .

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient 2,11 mg de polysorbate 20 par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution incolore limpide à légèrement opalescente

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha du folate (FR α), résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ELAHERE doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Sélection des patientes

Pour être éligibles au traitement, les patientes doivent avoir un statut tumoral FR α positif, défini comme un marquage membranaire d'intensité modérée (2+) et/ou forte (3+) dans au moins 75 % des cellules tumorales viables, déterminé par immunohistochimie (IHC), à l'aide d'un dispositif médical

de diagnostic *in vitro* (DIV) marqué CE dans le but recherché correspondant. Si aucun dispositif médical de DIV marqué CE n'est disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

La dose recommandée d'ELAHERE est de 6 mg/kg de poids idéal ajusté (PIA), administrée une fois toutes les trois semaines (cycle de 21 jours) en perfusion intraveineuse jusqu'à la progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La posologie en fonction du poids idéal ajusté réduit la variabilité de l'exposition chez les patientes en insuffisance pondérale ou en surpoids.

La dose totale d'ELAHERE est calculée en fonction du PIA de chaque patiente selon la formule suivante :

Poids idéal chez la femme (PI [kg]) = $0,9 \times \text{taille [cm]} - 92$

PIA = PI [kg] + $0,4 \times (\text{poids réel [kg]} - \text{PI})$

Par exemple, pour une patiente d'une taille de 165 cm et pesant 80 kg

Calculer d'abord le poids idéal :	$\text{PI} = 0,9 \times 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Puis calculer le poids idéal ajusté :	$\text{PIA} = 56,5 + 0,4 \times (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Prémédication

Prémédication pour la prévention des réactions liées à la perfusion (RLP), des nausées et vomissements

Avant chaque perfusion d'ELAHERE, administrer les prémédications indiquées dans le tableau 1 afin de réduire l'incidence et la sévérité des RLP, des nausées et vomissements.

Tableau 1: Prémédication avant chaque perfusion d'ELAHERE

Prémédication	Voie d'administration	Exemples (ou équivalents)	Moment d'administration avant la perfusion d'ELAHERE
Corticoïde	Intraveineuse	Dexaméthasone 10 mg	Au moins 30 minutes avant la perfusion
Antihistaminique	Orale ou intraveineuse	Diphénhydramine 25 mg à 50 mg	
Antipyrétique	Orale ou intraveineuse	Paracétamol 325 mg à 650 mg	
Antémétique	Orale ou intraveineuse	Antagoniste des récepteurs 5HT ₃ de la sérotonine ou alternatives appropriées	Avant chaque perfusion et après l'administration des autres prémédications

Chez les patientes qui présentent des nausées et/ou vomissements, des antiémétiques supplémentaires peuvent être envisagés par la suite, selon les besoins.

Chez les patientes présentant une RLP de grade ≥ 2 , une prémédication supplémentaire par dexaméthasone 8 mg deux fois par jour (ou équivalent) la veille de l'administration d'ELAHERE doit être envisagée.

Examen ophtalmologique et prémédication

Examen ophtalmologique : un examen ophtalmologique comprenant une évaluation de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente doit être réalisé avant l'instauration du traitement par ELAHERE et avant l'administration de la dose suivante si une patiente présente de nouveaux symptômes oculaires ou aggravés. Chez les patientes présentant des effets indésirables oculaires de grade ≥ 2 , des examens ophtalmologiques supplémentaires doivent être effectués au moins tous les deux cycles et en fonction du tableau clinique jusqu'à résolution ou retour au grade initial.

Corticoïdes topiques ophtalmiques : chez les patientes présentant des signes d'effets indésirables cornéens (kératopathie) de grade ≥ 2 lors de l'examen à la lampe à fente, une prophylaxie secondaire par corticoïdes topiques ophtalmiques est recommandée lors des cycles suivants d'ELAHERE, sauf si l'ophtalmologue établit que les risques de ce traitement sont supérieurs aux bénéfices.

- Il doit être recommandé aux patientes d'instiller un collyre corticoïde le jour de la perfusion et pendant les sept jours suivants de chaque cycle ultérieur d'ELAHERE (voir le tableau 3).
- Les patientes doivent être informées qu'elles doivent attendre au moins 15 minutes après l'administration du corticoïde topique ophtalmique avant d'instiller des larmes artificielles.

La mesure de la pression intraoculaire et un examen à la lampe à fente doivent être effectués à intervalles réguliers pendant le traitement par des corticoïdes topiques ophtalmiques.

Larmes artificielles : il est recommandé d'informer les patientes qu'elles doivent utiliser des larmes artificielles pendant toute la durée du traitement par ELAHERE.

Modifications posologiques

Avant le début de chaque cycle, il doit être conseillé aux patientes de signaler au médecin prescripteur ou professionnel de santé qualifié tout nouveau symptôme ou aggravé.

Chez les patientes qui présentent de nouveaux symptômes oculaires ou aggravés, un examen ophtalmologique doit être réalisé avant l'administration d'ELAHERE. Le médecin prescripteur doit passer en revue le compte rendu de l'examen ophtalmologique avant la perfusion et déterminer la dose d'ELAHERE en fonction de la sévérité des anomalies observées dans l'œil le plus sévèrement atteint.

Les réductions de dose et les modifications posologiques en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 2 et le tableau 3. Le schéma posologique doit être maintenu à une fréquence d'administration toutes les trois semaines.

Tableau 2 : Schéma de réduction de dose

	Paliers de dose d'ELAHERE
Dose initiale	6 mg/kg de PIA
Première réduction de dose	5 mg/kg de PIA
Deuxième réduction de dose	4 mg/kg de PIA*

* Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patientes qui ne tolèrent pas la dose de 4 mg/kg de PIA.

Tableau 3 : Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable*	Modification posologique
Kératite/kératopathie (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Kératite/kératopathie superficielle non confluyente	Surveiller
	Kératite/kératopathie superficielle confluyente, anomalie de l'épithélium cornéen ou diminution de 3 lignes ou plus de la meilleure acuité visuelle corrigée	Suspendre le traitement jusqu'à revenir au stade de kératite/kératopathie superficielle non confluyente ou mieux ou jusqu'à la résolution, puis maintenir le même palier de dose. Envisager une réduction de dose chez les patientes présentant une kératite/kératopathie confluyente récidivante malgré un traitement symptomatique optimal ou chez les patientes présentant une toxicité oculaire durant plus de 14 jours.
	Ulcère cornéen ou opacité stromale ou meilleure acuité visuelle corrigée en vision de loin de 6/60 ou moins	Suspendre le traitement jusqu'à revenir au stade de kératite/kératopathie superficielle non confluyente ou mieux ou jusqu'à la résolution, puis réduire la dose d'un palier.
	Perforation de la cornée	Arrêter définitivement le traitement.
Pneumopathie inflammatoire (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 1	Surveiller
	Grade 2	Suspendre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 , puis maintenir au même palier de dose ou envisager une réduction de dose en cas de pneumopathie inflammatoire récidivante, durant plus de 28 jours, ou à l'appréciation du médecin.
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Neuropathie périphérique (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 2	Suspendre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 , puis réduire la dose d'un palier.
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement le traitement.
Réactions liées à la perfusion/hypersensibilité (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Grade 1	Maintenir le débit de perfusion.
	Grade 2	• Interrompre la perfusion et administrer un traitement symptomatique. • Après la résolution des symptômes, reprendre la perfusion à un débit inférieur de 50 % et, si absence d'apparition de nouveaux symptômes, augmenter le débit comme approprié jusqu'à la fin de la perfusion. • La veille de la perfusion lors des cycles suivants, administrer une prémédication supplémentaire par dexaméthasone 8 mg par voie orale deux fois par jour (ou équivalent).

Effet indésirable	Sévérité de l'effet indésirable*	Modification posologique
	Grade 3 ou 4	• Arrêter immédiatement la perfusion et administrer un traitement symptomatique. • Les patientes doivent être averties qu'elles doivent recevoir un traitement en urgence et informer immédiatement leur médecin ou infirmier/ère en cas de réapparition de symptômes liés à la perfusion après leur sortie du service. • Arrêter définitivement le traitement.
Effets indésirables hématologiques (voir rubrique 4.8).	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement à un palier de dose inférieur.
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8).	Grade 3	Suspendre le traitement jusqu'à la régression à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement à un palier de dose inférieur.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement.

* Sauf indication contraire, les grades sont définis selon les Critères de terminologie communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI CTCAE) version 5.0.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'ELAHERE dans la population pédiatrique pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique d'ELAHERE n'est recommandé chez les patientes âgées ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'ELAHERE n'est recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30 à < 90 mL/min). ELAHERE n'a pas été évalué chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale terminale et la nécessité éventuelle d'un ajustement posologique chez ces patientes ne peut pas être déterminée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique d'ELAHERE n'est recommandé chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'aspartate aminotransférase ASAT $>$ LSN ou bilirubine totale > 1 à $1,5 \times$ LSN et ASAT quelle que soit la valeur) (voir rubrique 5.2).

L'utilisation d'ELAHERE chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN avec ASAT quelle que soit la valeur) doit être évitée.

Mode d'administration

ELAHERE doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit de 1 mg/min. Si la perfusion est bien tolérée après 30 minutes, le débit peut être augmenté à 3 mg/min. Si la perfusion est bien tolérée après 30 minutes à 3 mg/min, le débit peut être augmenté à 5 mg/min.

Pour les incompatibilités, voir la rubrique 6.2.

ELAHERE doit être dilué avec une solution pour perfusion de glucose à 5 %. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

ELAHERE doit être uniquement administré en perfusion intraveineuse, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm (voir les procédures particulières de manipulation et d'élimination à la rubrique 6.6).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament contient un composant cytotoxique, lié de façon covalente à l'anticorps monoclonal (voir les procédures particulières de manipulation et d'élimination à 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.

Affections oculaires

Le mirvétuximab soravtansine peut provoquer des effets indésirables oculaires sévères, incluant des troubles visuels (vision trouble principalement), une kératopathie (troubles cornéens), une sécheresse oculaire, une photophobie et une douleur oculaire (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Les patientes doivent être adressées à un ophtalmologue pour un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement par mirvétuximab soravtansine.

Avant le début de chaque cycle, il faut conseiller aux patientes de signaler au médecin prescripteur ou à un professionnel de santé qualifié tout nouveau symptôme oculaire ou toute aggravation d'un symptôme oculaire.

En cas d'apparition de symptômes oculaires, un examen ophtalmologique devra être réalisé, le compte rendu devra être examiné et une modification de la dose de mirvétuximab soravtansine pourra être nécessaire en fonction de la gravité des anomalies constatées (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de larmes artificielles pendant le traitement par mirvétuximab soravtansine est recommandée. Chez les patientes présentant des effets indésirables cornéens de grade ≥ 2 , l'utilisation de corticoïdes topiques ophtalmiques est recommandée lors des cycles ultérieurs de mirvétuximab soravtansine (voir rubrique 4.2).

Le médecin doit surveiller la patiente afin de détecter une toxicité oculaire et doit suspendre le traitement par mirvétuximab soravtansine, réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la gravité et de la persistance des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.2).

Les patientes doivent être informées d'éviter le port de lentilles de contact pendant le traitement par le mirvétuximab soravtansine, sauf avis contraire d'un médecin.

Pneumopathie inflammatoire

Une pneumopathie interstitielle, y compris une pneumopathie inflammatoire, grave, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, peut survenir chez les patientes traitées par le mirvétuximab soravtansine (voir rubrique 4.8).

Les patientes doivent être surveillées afin de détecter l'apparition de signes et symptômes pulmonaires de pneumopathie inflammatoire, tels qu'une hypoxie, une toux, une dyspnée ou des infiltrats interstitiels à la radiographie. Les étiologies infectieuses, cancéreuses et les autres causes de ces symptômes doivent être exclues à l'aide d'investigations appropriées.

Chez les patientes présentant une pneumopathie inflammatoire de grade 2 persistante ou récidivante, le traitement par mirvétuximab soravtansine doit être suspendu jusqu'au retour des symptômes à un grade ≤ 1 et une réduction de dose doit être envisagée. Le traitement par mirvétuximab soravtansine doit être arrêté définitivement chez toutes les patientes présentant une pneumopathie inflammatoire de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2). Chez les patientes asymptomatiques, le traitement par mirvétuximab soravtansine peut être poursuivi avec une surveillance étroite.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique, incluant des réactions de grade ≥ 3 , sont survenus avec le mirvétuximab soravtansine (voir rubrique 4.8).

Les patientes doivent être surveillées afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de neuropathie tels que paresthésie, sensations de fourmillements ou de brûlure, douleur neuropathique, faiblesse musculaire ou dysesthésie. Chez les patientes présentant une neuropathie périphérique nouvelle ou s'aggravant, le traitement par mirvétuximab soravtansine doit être suspendu, la dose réduite ou le traitement définitivement arrêté selon la sévérité de la neuropathie périphérique (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryonnaire et fœtale

Sur la base de son mécanisme d'action, le mirvétuximab soravtansine lorsqu'il est administré à une patiente enceinte, peut avoir des effets délétères sur l'embryon ou le fœtus car il contient un composé génotoxique (DM4) qui agit sur les cellules en division.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le mirvétuximab soravtansine et pendant sept mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire

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

Ce médicament contient 2,11 mg de polysorbate 20 par flacon.

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

Il n'a pas été mené d'études cliniques d'interactions médicamenteuses avec ELAHERE.

Le DM4 est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante d'ELAHERE avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au DM4 non conjugué (voir rubrique 5.2), ce qui peut majorer le risque d'effets indésirables d'ELAHERE (voir rubrique 4.8). Si l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple cétitinib,

clarithromycine, cobicistat, idélalisib, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, posaconazole, ritonavir, télithromycine, voriconazole) ne peut être évitée, les patientes doivent être étroitement surveillées afin de détecter l'apparition d'effets indésirables. Les inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) peuvent diminuer l'exposition au DM4 non conjugué.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Chez les patientes en âge de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'instauration du traitement par le mirvétuximab soravtansine.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le mirvétuximab soravtansine et pendant sept mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Sur la base de son mécanisme d'action, le mirvétuximab soravtansine lorsqu'il est administré à une patiente enceinte, peut avoir des effets délétères sur l'embryon ou le fœtus car il contient un composé génotoxique (DM4) qui agit sur les cellules en division (voir rubriques 5.1 et 5.3). Les immunoglobulines humaines G (IgG) sont connues pour traverser la barrière placentaire ; par conséquent, le mirvétuximab soravtansine peut être transmis par la mère au fœtus en développement. Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du mirvétuximab soravtansine chez des patientes enceintes permettant d'informer sur un risque associé au médicament. Il n'a pas été effectué d'études de toxicité sur la reproduction ou le développement chez l'animal avec le mirvétuximab soravtansine.

L'administration d'ELAHERE aux femmes enceintes n'est pas recommandée, et les patientes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus si elles deviennent enceintes ou prévoient une grossesse. Les patientes qui découvrent qu'elles sont enceintes doivent contacter immédiatement leur médecin. En cas de grossesse survenant pendant le traitement par ELAHERE ou dans les sept mois suivant la fin du traitement, une surveillance étroite est recommandée.

Allaitement

On ne sait pas si le mirvétuximab soravtansine/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu car les immunoglobulines humaines G (IgG) sont connues pour passer dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant un mois après la fin du traitement par ELAHERE.

Fertilité

Il n'a pas été effectué d'études sur la fertilité avec le mirvétuximab soravtansine ou le DM4. Il n'existe pas de données concernant l'effet d'ELAHERE sur la fertilité humaine. Cependant, du fait du mécanisme d'action d'ELAHERE, qui entraîne la déstabilisation des microtubules et la mort des cellules en division rapide, des effets du médicament sur la fertilité sont possibles.

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

ELAHERE a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes doivent être informées qu'en cas de troubles visuels, de neuropathie périphérique, de fatigue ou de sensations vertigineuses pendant le traitement par mirvétuximab soravtansine, elles ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition complète des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le mirvétuximab soravtansine étaient : vision trouble (43 %), nausée (41 %), diarrhée (39 %), fatigue (35 %), douleur abdominale (30 %), kératopathie (29 %), sécheresse oculaire (27 %), constipation (26 %), vomissements (23 %), appétit diminué (22 %), neuropathie périphérique (20 %), céphalée (19 %), asthénie (18 %), aspartate aminotransférase - ASAT augmentée (16 %) et arthralgie (16 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : pneumopathie inflammatoire (4 %), occlusion de l'intestin grêle (3 %), occlusion intestinale (3 %), épanchement pleural (2 %), douleur abdominale (2 %), déshydratation (1 %), constipation (1 %), nausée (1 %), ascite (1 %) et thrombopénie (< 1 %).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné une réduction de dose ou un report du traitement étaient : vision trouble (17 %), kératopathie (10 %), sécheresse oculaire (5 %), neutropénie (5 %), kératite (4 %), cataracte (3 %), baisse de l'acuité visuelle (3 %), thrombopénie (3 %), neuropathie périphérique (3 %) et pneumopathie inflammatoire (3 %).

Le traitement par mirvétuximab soravtansine a été arrêté définitivement en raison d'effets indésirables chez 12 % des patientes ; il s'agissait le plus fréquemment d'affections gastro-intestinales (4 %), d'affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (3 %), d'affections hématologiques et du système lymphatique (1 %), d'affections du système nerveux (1 %) et d'affections oculaires (1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est basée sur les données combinées de quatre études cliniques menées chez 682 patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (désignés collectivement par cancer épithélial de l'ovaire [CEO]) traitées par le mirvétuximab soravtansine à la dose de 6 mg/kg de poids idéal ajusté administré une fois toutes les trois semaines. La durée médiane de traitement par mirvétuximab soravtansine était de 19,1 semaines (intervalle : 3 à 132 semaines).

La fréquence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques est basée sur la fréquence des événements indésirables, toutes causes confondues, pour lesquels il a été déterminé qu'un lien de causalité entre le médicament et l'événement indésirable était au moins raisonnablement possible, après une évaluation approfondie.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant, le cas échéant.

Tableau 4 : Liste tabulée des effets indésirables tous grades rapportés chez les patientes traitées par le mirvétuximab soravtansine dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie
	Fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué, hypomagnésémie
	Fréquent	Hypokaliémie, déshydratation
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie périphérique ¹ , céphalée
	Fréquent	Dysgueusie, sensations vertigineuses

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Très fréquent	Kératopathie ² , cataracte ³ , épisode de vision trouble ⁴ , photophobie, douleur oculaire, sécheresse oculaire ⁵
	Fréquent	Gêne oculaire ⁶
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Pneumopathie inflammatoire ⁷ , dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, douleur abdominale ⁸ , constipation, distension abdominale, vomissement, nausée
	Fréquent	Ascite, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Arthralgie
	Fréquent	Myalgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, contractures musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Fréquent	Fièvre
Investigations	Très fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée
	Fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyl transférase augmentée, poids diminué
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquent	Réaction liée à la perfusion/hypersensibilité ⁹

¹ Le terme groupé « neuropathie périphérique » inclut : hypoesthésie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, neuropathie périphérique sensitive et polyneuropathie (voir la section Description de certains effets indésirables).

² Le terme groupé « kératopathie » inclut : kyste de la cornée, dépôts cornéens, trouble cornéen, microkystes épithéliaux cornéens, anomalie de l'épithélium cornéen, érosion de la cornée, opacité cornéenne, pigmentation cornéenne, kératite, kératite interstitielle, kératopathie, déficience en cellules souches limniques et kératite ponctuée (voir la section Description de certains effets indésirables).

³ Le terme groupé « cataracte » inclut : cataracte, cataracte corticale et cataracte nucléaire (voir la section Description de certains effets indésirables).

⁴ Le terme groupé « épisode de vision trouble » inclut : trouble de l'accommodation, diplopie, hypermétropie, presbytie, trouble de la réfraction, vision trouble, défauts visuels, baisse de l'acuité visuelle et corps flottants du vitré (voir la section Description de certains effets indésirables).

⁵ Le terme groupé « sécheresse oculaire » inclut : sécheresse oculaire et diminution de la sécrétion lacrymale (voir la section Description de certains effets indésirables).

⁶ Le terme groupé « gêne oculaire » inclut : irritation oculaire, prurit de l'œil, sensation de corps étranger dans l'œil et gêne oculaire (voir la section Description de certains effets indésirables).

⁷ Le terme groupé « pneumopathie inflammatoire » inclut : pneumopathie interstitielle, pneumonie organisée, pneumopathie inflammatoire, fibrose pulmonaire et insuffisance respiratoire (voir la section Description de certains effets indésirables).

⁸ Le terme groupé « douleur abdominale » inclut : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

⁹ Le terme groupé « réaction liée à la perfusion/hypersensibilité » inclut les termes de la question MedDRA normalisée (SMQ) à portée étroite « Hypersensibilité » et bouffées congestives, érythème, érythème de la paupière.

Description de certains effets indésirables

Affections oculaires

Des effets indésirables oculaires (termes groupés) sont survenus chez 59 % des patientes présentant un CEO traitées par mirvétuximab soravtansine. Onze pour cent (11 %) des patientes ont présenté des effets indésirables oculaires de grade 3 et moins de 1 % des patientes des événements de grade 4. Les effets indésirables oculaires de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient : vision trouble et kératopathie (5 % chacun, termes groupés) et cataracte (4 %).

Le délai médian d'apparition du premier effet indésirable oculaire était de 5,1 semaines (intervalle : 0,1 à 68,6 semaines). Chez les patientes ayant présenté des événements oculaires, 53 % ont obtenu une résolution complète (grade 0) et 38 % une amélioration partielle (définie comme une diminution d'un ou plusieurs grades de sévérité par rapport au grade le plus élevé). Lors du dernier suivi, 0,3 % des patientes (2/682) présentait des effets indésirables oculaires de grade ≥ 3 (baisse de l'acuité visuelle de grade 3 chez une patiente et cataracte de grade 4 chez une patiente).

Les effets indésirables oculaires ont entraîné des reports du traitement chez 24 % des patientes et des réductions de dose chez 15 % des patientes. Les effets indésirables oculaires ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par mirvétuximab soravtansine chez 1 % des patientes.

Pneumopathie inflammatoire

Une pneumopathie inflammatoire (termes groupés) est survenue chez 10 % des patientes présentant un CEO traitées par mirvétuximab soravtansine, dont des événements de grade 3 chez 0,9 % des patientes (6/682) et un événement de grade 4 chez 0,2 % des patientes (1/682). Deux patientes (0,3 %) sont décédées des suites d'une insuffisance respiratoire. Une patiente (0,2 %) est décédée d'une insuffisance respiratoire dans le contexte d'une pneumopathie inflammatoire de grade 1 et de métastases pulmonaires confirmées lors de l'autopsie. Une patiente (0,2 %) est décédée d'une insuffisance respiratoire d'étiologie inconnue sans présence d'une pneumopathie inflammatoire concomitante.

Le délai médian d'apparition de la pneumopathie inflammatoire était de 18,1 semaines (intervalle : 1,6 à 97,0 semaines). La pneumopathie inflammatoire a entraîné des reports du traitement par mirvétuximab soravtansine chez 3 % des patientes, des réductions de dose chez 1 % des patientes et l'arrêt définitif du traitement chez 3 % des patientes.

Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique (termes groupés) est survenue chez 36 % des patientes présentant un CEO traitées par mirvétuximab soravtansine dans les études cliniques ; la neuropathie périphérique était de grade 3 chez 3 % des patientes.

Le délai médian d'apparition de la neuropathie périphérique était de 5,9 semaines (intervalle : 0,1 à 126,7 semaines). La neuropathie périphérique a entraîné des reports du traitement par mirvétuximab soravtansine chez 2 % des patientes, des réductions de dose chez 4 % des patientes et l'arrêt définitif du traitement chez 0,7 % des patientes.

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 aucun traitement/antidote connu en cas de surdosage de mirvétuximab soravtansine. En cas de surdosage, les patientes doivent être étroitement surveillées pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs, anticorps monoclonaux et anticorps conjugués, autres anticorps monoclonaux et anticorps conjugués.
Code ATC : L01FX26

Mécanisme d'action

Le mirvétuximab soravtansine est un anticorps conjugué. L'anticorps est une IgG1 produite par génie génétique dirigée contre le récepteur alpha du folate (FR α). La fonction de la partie anticorps est de se lier aux récepteurs FR α exprimés à la surface des cellules ovariennes cancéreuses. Le DM4 est un inhibiteur des microtubules conjugué à l'anticorps via un linker clivable. Lors de sa liaison aux récepteurs FR α , le mirvétuximab soravtansine est internalisé, suivi de la libération intracellulaire de DM4 par clivage protéolytique. Le DM4 déstabilise le réseau de microtubules dans la cellule, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire par apoptose.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

À la dose recommandée autorisée, le mirvétuximab soravtansine n'a pas entraîné d'augmentations moyennes supérieures à 10 ms de l'intervalle QTc d'après les résultats d'une analyse de la relation concentration- QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude IMGN853-0416 (MIRASOL)

L'efficacité et la sécurité du mirvétuximab soravtansine ont été évaluées dans l'étude IMGN853-0416, une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, à deux bras, menée chez des patientes présentant un cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistant aux sels de platine avec positivité pour les récepteurs FR α (y compris sur des échantillons de tissu tumoral archivé), tel que déterminée par le test FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx (intensité de marquage membranaire modérée (2+) et/ou forte (3+) dans au moins 75 % des cellules tumorales viables par immunohistochimie (IHC)).

La maladie résistante aux sels de platine était définie comme un CEO ayant récidivé dans les six mois suivant la dernière administration de platine.

Les patientes présentant un cancer réfractaire primaire aux sels de platine, ayant un score ECOG ≥ 2 et les patientes présentant des affections cornéennes évolutives ou chroniques, des pathologies oculaires nécessitant un traitement permanent, une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ou une pneumopathie interstitielle/pneumopathie inflammatoire non infectieuse étaient exclues de l'étude.

Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1:1 pour recevoir soit ELAHERE à la dose de 6 mg/kg de PIA (N = 227) au jour 1 de chaque cycle de trois semaines, soit l'une des chimiothérapies ci-dessous (N = 226) choisie par l'investigateur avant la randomisation :

1. Paclitaxel (Pac) 80 mg/m² administré une fois par semaine au cours d'un cycle de quatre semaines ;
2. Doxorubicine liposomale pégylée (DLP) 40 mg/m² administrée une fois toutes les quatre semaines ;
3. Topotécane (Topo) 4 mg/m² administré les jours 1, 8 et 15 toutes les quatre semaines ou pendant cinq jours consécutifs à la dose de 1,25 mg/m² des jours 1 à 5 de chaque cycle de 21 jours.

La randomisation était stratifiée sur le nombre de lignes de traitement antérieures (1 *versus* 2 *versus* 3) et sur la chimiothérapie choisie par l'investigateur (Pac *versus* DLP *versus* Topo). Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. Le taux de réponse objective (TRO) et la survie globale (SG) étaient les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Au total, 453 patientes ont été randomisées. L'âge médian était de 63 ans (intervalle : 29 à 88 ans) et les patientes étaient principalement caucasiennes (66 % ; asiatiques : 12 %). La majorité des patientes (80 %) présentaient un cancer de l'ovaire d'origine épithéliale ; 11 % un cancer des trompes de Fallope ; 8 % un cancer péritonéal primitif ; tous les cancers (100 %) étaient des carcinomes séreux de haut grade. La moitié des patientes environ (47 %) avaient reçu préalablement trois lignes de traitement systémique, 39 % avaient reçu deux lignes de traitement antérieures et 14 % une ligne de traitement antérieure. La majorité des patientes avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) (55 %) ou par bevacizumab (62 %). L'intervalle sans sels de platine après la ligne de traitement la plus récente était ≤ 3 mois chez 41 % des patientes, et de 3 à 6 mois chez 58 % des patientes. L'indice de performance ECOG était de 0 chez 55 % des patientes et de 1 chez 44 % des patientes.

L'analyse principale a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP et de la SG chez les patientes randomisées recevant ELAHERE par rapport aux patientes recevant la chimiothérapie choisie par l'investigateur.

Une synthèse des résultats d'efficacité de l'étude IMGN853-0416 (MIRASOL) est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude IMGN853-0416

Paramètre d'efficacité	ELAHERE N = 227	Chimiothérapie choisie par l'investigateur N = 226
Survie sans progression (SSP) selon l'évaluation par l'investigateur		
Nombre d'événements (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,62 (4,34 ; 5,95)	3,98 (2,86 ; 4,47)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,65 (0,521 ; 0,808)	
Valeur de p	< 0,0001	
Survie globale (SG)		
Nombre d'événements (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Médiane, mois (IC à 95 %)	16,46 (14,46 ; 24,57)	12,75 (10,91 ; 14,36)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,67 (0,504 ; 0,885)	
Valeur de p	0,0046*	

Date de recueil des données fixée au 6 mars 2023.

*: Limite d'efficacité prédéfinie = 0,01313, test bilatéral (avec ajustement pour le nombre de décès observés, 204).

Les courbes de Kaplan Meier de la SSP évaluée par l'investigateur (durée médiane de suivi de 11,2 mois) et de la SG (durée médiane de suivi de 13,1 mois) sont présentées dans la Figure 1 et la Figure 2.

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression dans l'étude MIRASOL, par bras de traitement (population en intention de traiter)

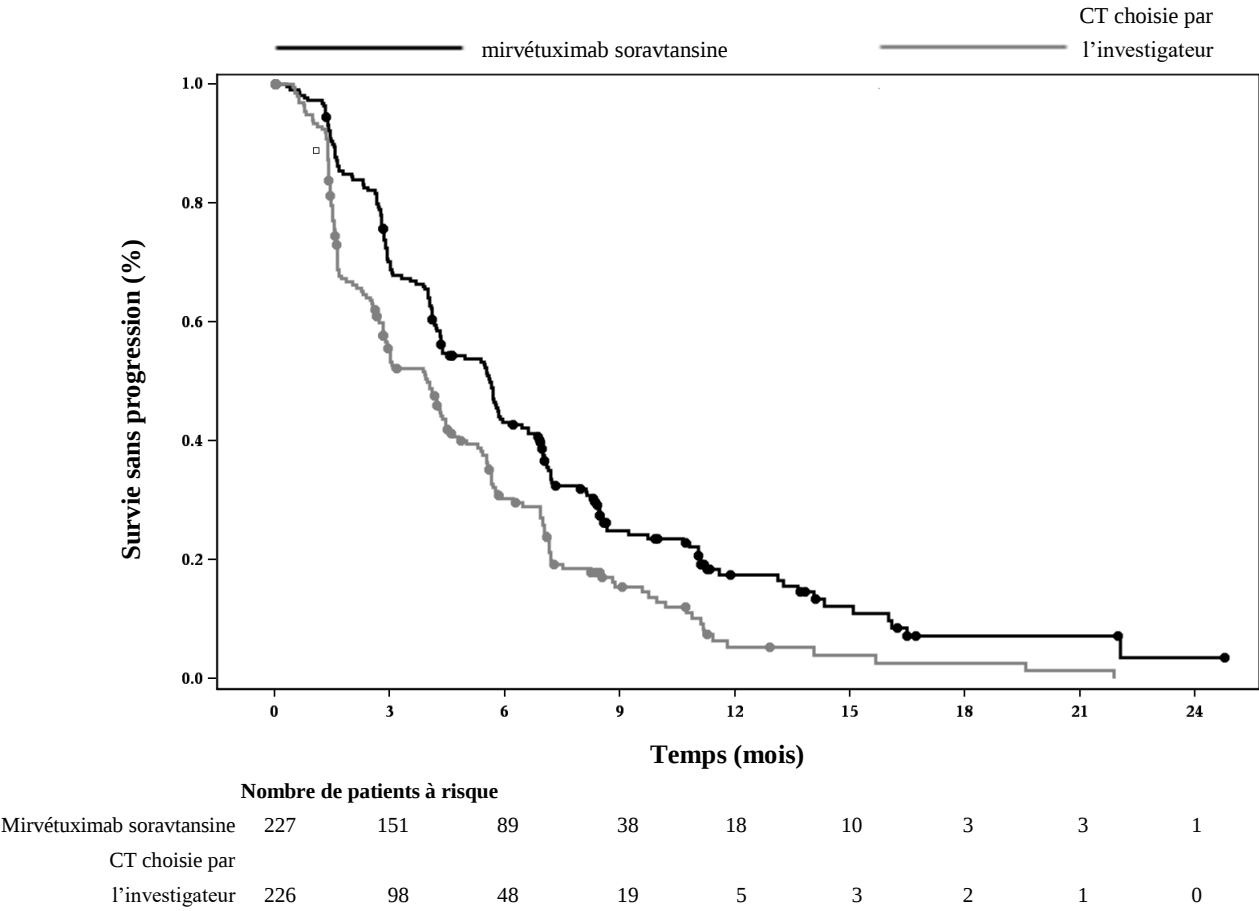
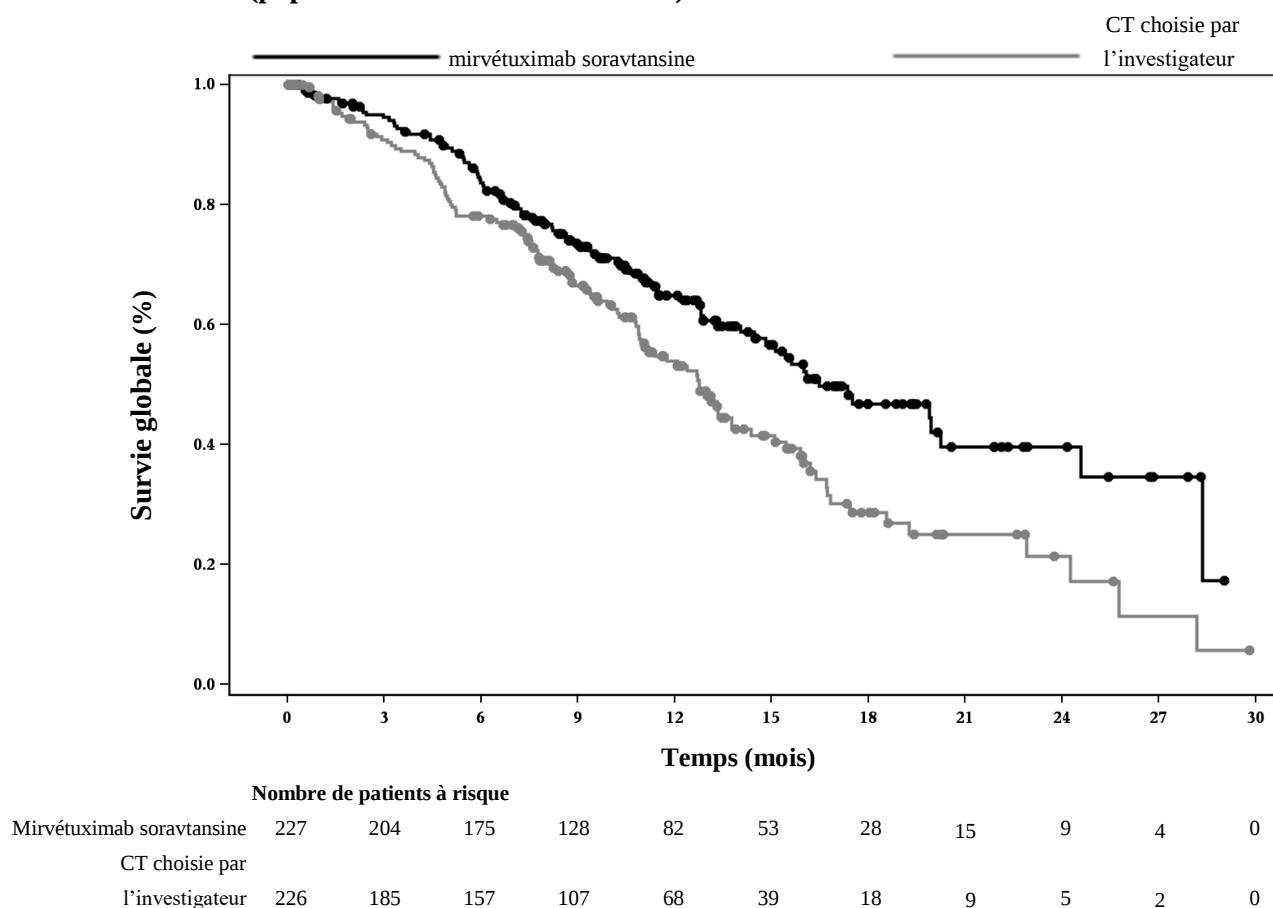


Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale dans l'étude MIRASOL, par bras de traitement (population en intention de traiter)



Lors d'une analyse descriptive supplémentaire avec une durée médiane de suivi de 20,3 mois, les résultats de SG concordaient avec ceux observés dans l'analyse principale.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés fréquemment. Il n'a pas été observé de signes d'un effet des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité ; cependant, les données sont encore limitées.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ELAHERE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritonéal (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sauf indication contraire, la pharmacocinétique a été caractérisée après administration de mirvétuximab soravtansine aux doses de 0,161 mg/kg à 8,71 mg/kg de PIA (soit 0,0268 fois à 1,45 fois la dose recommandée autorisée de 6 mg/kg de PIA).

Le tableau 6 présente une synthèse des paramètres d'exposition au mirvétuximab soravtansine, au DM4 non conjugué et à son métabolite S-méthyl DM4 après le premier cycle (3 semaines) de mirvétuximab soravtansine administré à la dose de 6 mg/kg. Les concentrations plasmatiques maximales du mirvétuximab soravtansine ont été observées à peu près à la fin de la perfusion intraveineuse, tandis que les concentrations maximales du DM4 non conjugué ont été observées le

deuxième jour suivant l'administration de mirvétuximab soravtansine, et que les concentrations maximales du S-méthyl DM4 ont été observées environ trois jours après la perfusion. Les concentrations à l'état d'équilibre du mirvétuximab soravtansine, du DM4 et du S-méthyl DM4 étaient atteintes après un cycle de traitement. Après administration répétée de mirvétuximab soravtansine, l'accumulation du mirvétuximab soravtansine, du DM4 et du S-méthyl DM4 était minime.

Tableau 6 : Paramètres d'exposition au mirvétuximab soravtansine, au DM4 non conjugué et au S-méthyl-DM4 après le premier cycle de mirvétuximab soravtansine à la dose de 6 mg/kg

	Mirvétuximab soravtansine Moyenne (± ET)	DM4 non conjugué Moyenne (± ET)	S-méthyl DM4 Moyenne (± ET)
C_{max}	137,3 (± 62,3) µg/mL	4,11 (± 2,29) ng/mL	6,98 (± 6,79) ng/mL
ASC_{tau}	20,65 (± 6,84) h*mg/mL	530 (± 245) h*ng/mL	1 848 (± 1 585) h*ng/mL

C_{max} = concentration maximale, ASC_{tau} = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur l'intervalle posologique (21 jours).

Absorption

Le mirvétuximab soravtansine est administré en perfusion intraveineuse. Il n'a pas été mené d'études avec d'autres voies d'administration.

Distribution

Le volume de distribution moyen (± écart type [ET]) du mirvétuximab soravtansine à l'état d'équilibre était de 2,63 (± 2,98) litres. *In vitro*, le taux de liaison du DM4 et du S-méthyl DM4 aux protéines plasmatiques humaines était supérieur à 99 %.

Biotransformation

La partie anticorps monoclonal du mirvétuximab soravtansine devrait être métabolisée en petits peptides par des voies cataboliques. Le métabolisme du DM4 non conjugué et du S-méthyl DM4 fait intervenir le CYP3A4. Dans le plasma humain, le DM4 et le S-méthyl DM4 ont été identifiés comme les principaux métabolites en circulation, et représentaient environ 0,4 % et 1,4 % respectivement de l'ASC du mirvétuximab soravtansine.

Élimination

La clairance plasmatique totale moyenne (± ET) du mirvétuximab soravtansine était de 18,9 (± 9,8) mL/heure. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du mirvétuximab soravtansine après administration de la première dose était de 4,9 jours. Pour le DM4 non conjugué, la clairance plasmatique totale moyenne (± ET) était de 14,5 (± 4,5) L/heure et la demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 2,8 jours. Pour le S-méthyl DM4, la clairance plasmatique totale moyenne (± ET) était de 5,3 (± 3,4) L/heure et la demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 5,1 jours. Les études *in vitro* et précliniques *in vivo* indiquent que le DM4 et le S-méthyl DM4 sont métabolisés principalement par le CYP3A4 et éliminés par excrétion biliaire dans les fèces.

Populations particulières

Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du mirvétuximab soravtansine en fonction de l'âge (32 à 89 ans), du groupe ethnique (caucasien, noir ou asiatique), du poids (36 à 136 kg) ou de la présence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ LSN et ASAT quelle que soit la valeur > LSN ou bilirubine totale < 1 à 1,5 × LSN et ASAT quelle que soit la valeur) ou d'une insuffisance rénale légère à modérée ($ClCr \geq 30$ et < 90 mL/min). La pharmacocinétique du mirvétuximab soravtansine chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale > 1,5 × LSN avec ASAT quelle que soit la valeur) ou une insuffisance rénale sévère ($ClCr$ de 15 à 30 mL/min) n'a pas été établie.

Études d'interactions

Études in vitro

Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : le DM4 non conjugué exerce un effet inhibiteur dépendant du temps sur le CYP3A4. Le DM4 non conjugué et le S-méthyl DM4 ne sont pas des inhibiteurs directs des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A. Le DM4 et le S-méthyl DM4 ne sont pas des inducteurs des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4.

Transporteurs : le DM4 non conjugué et le S-méthyl DM4 sont des substrats de la P-gp, mais ne sont pas des inhibiteurs de ce transporteur.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les organes cibles identifiés après administration d'une dose unique de mirvétuximab soravtansine chez le singe cynomolgus étaient limités à la peau, à la moelle osseuse et au tissu lymphoïde (hypoplasie). Après administrations répétées chez le singe cynomolgus et le lapin hollandais, il a également été observé des anomalies oculaires incluant des microkystes de la cornée, une pigmentation cornéenne, une diminution et une dégénérescence/nécrose de l'épithélium cornéen. Ces anomalies étaient dépendantes de l'intensité de la dose (dose et schéma posologique), une incidence globale plus faible de ces anomalies et une régression étant observées avec le schéma d'administration toutes les trois semaines (le schéma d'administration en clinique).

Il n'a pas été effectué d'études de cancérogenèse avec le mirvétuximab soravtansine ou le DM4.

Le DM4 et le S-méthyl DM4 n'étaient pas mutagènes dans l'essai de mutation réverse sur bactéries (test d'Ames). Le DM4 et le S-méthyl DM4 ont provoqué la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement n'a été conduite chez l'animal avec le mirvétuximab soravtansine.

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été menée avec le mirvétuximab soravtansine ou le DM4. Il n'existe pas de données concernant l'effet d'ELAHERE sur la fertilité humaine. Cependant, du fait du mécanisme d'action d'ELAHERE qui entraîne la déstabilisation des microtubules et la mort des cellules en division rapide, des effets du médicament sur la fertilité sont possibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial (E260)
Acétate de sodium (E262)
Saccharose
Polysorbate 20 (E432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

ELAHERE est incompatible avec les solutions pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

5 ans

Solution diluée

Après dilution, la stabilité physicochimique de la solution à une concentration de 1 mg/mL à 2 mg/mL a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 15 °C et 25 °C ou pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C suivies de 8 heures entre 15 °C et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution prévient le risque de contamination microbienne. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en position verticale au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'une capsule en aluminium avec opercule en polypropylène de couleur bleu roi contenant 20 mL de solution à diluer.

Boîte d'1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

ELAHERE est un médicament cytotoxique. Respecter les procédures particulières pour la manipulation et l'élimination.

Préparation

- Calculer la dose (en mg) (en fonction du poids idéal ajusté [PIA] de la patiente), le volume total (en mL) de solution requis et le nombre de flacons d'ELAHERE nécessaire (voir rubrique 4.2). Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir une dose complète.
- Sortir les flacons d'ELAHERE du réfrigérateur et les laisser réchauffer à température ambiante.
- Lorsque la solution et le flacon le permettent, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. ELAHERE est une solution incolore limpide à légèrement opalescente.
- Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules étrangères.
- Avant de prélever le volume de la dose calculée d'ELAHERE pour la dilution ultérieure, faire tourner doucement et examiner chaque flacon. Ne pas agiter le flacon.
- Dans des conditions aseptisées, prélever le volume de la dose calculée d'ELAHERE pour la dilution ultérieure. Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement du volume indiqué.
- ELAHERE ne contient pas de conservateurs et est à usage unique. Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Dilution

- Avant l'administration, ELAHERE doit être dilué avec une solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration finale de 1 mg/mL à 2 mg/mL.
- ELAHERE est incompatible avec les solutions pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). ELAHERE ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni avec des solutés intraveineux.
- Déterminer le volume de solution de glucose à 5 % nécessaire pour obtenir la concentration finale de la substance active diluée. Soit retirer le volume de solution de glucose à 5 % en excès d'une poche à perfusion intraveineuse préremplie ou ajouter le volume calculé de solution de glucose à 5 % dans une poche à perfusion intraveineuse vide stérile. Puis ajouter le volume de la dose calculée d'ELAHERE dans la poche à perfusion.
- Mélanger doucement la solution diluée en retournant lentement la poche plusieurs fois pour garantir un mélange uniforme. Ne pas secouer ni agiter.
- Si la solution pour perfusion diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée conformément à la rubrique 6.3. Si la poche à perfusion est conservée au réfrigérateur, la laisser atteindre la température ambiante avant l'administration. Après réfrigération, la solution pour perfusion diluée doit être administrée dans les huit heures (en incluant la durée de perfusion).
- Ne pas congeler la solution pour perfusion préparée.

Administration

- Avant l'administration, examiner la poche à perfusion intraveineuse d'ELAHERE pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.
- Administrer les prémédications avant la perfusion d'ELAHERE (voir rubrique 4.2).
- ELAHERE ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm. Ne pas utiliser d'autres types de membrane.
- L'utilisation de perfuseurs contenant du phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) doit être évitée.
- Administrer la dose initiale en perfusion intraveineuse à un débit de 1 mg/min. Si la perfusion est bien tolérée après 30 minutes à 1 mg/min, le débit peut être augmenté à 3 mg/min. Si la perfusion est bien tolérée après 30 minutes à 3 mg/min, le débit peut être augmenté à 5 mg/min.
- Si la patiente n'a pas présenté de réactions liées à la perfusion lors de l'administration de la dose précédente, les perfusions suivantes doivent débiter au débit maximal toléré, qui peut être augmenté jusqu'à un débit maximal de 5 mg/min, en fonction de la tolérance.
- Après la perfusion, rincer la ligne intraveineuse avec une solution de glucose à 5 % pour garantir la délivrance de la dose complète. Ne pas utiliser d'autres solutés intraveineux pour le rinçage.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/24/1866/001

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

Date de première autorisation : 14 novembre 2024

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 <https://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

Bsp Pharmaceuticals S.p.A
Via Appia Km 65561,
Latina Scalo,
LT 04013, Italie

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate,
Dundalk, A91 P9KD, Irlande

et

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

La notice imprimée du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

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 de l'autorisation de mise sur le marché 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

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

ELAHERE 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
mirvétuximab soravtansine

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

1 mL de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg de mirvétuximab soravtansine. Un flacon contient 100 mg de mirvétuximab soravtansine dans 20 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide acétique glacial (E260), acétate de sodium (E262), saccharose, polysorbate 20 (E432), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
100 mg/20 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.

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

Cytotoxique
Ne pas agiter.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

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

EU/1/24/1866/001

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

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

ELAHERE 5 mg/mL, solution à diluer stérile
mirvétuximab soravtansine
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/20 mL

6. AUTRE

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

ELAHERE 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion mirvétuximab soravtansine

▼ 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 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'ELAHERE et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ELAHERE
3. Comment administrer ELAHERE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ELAHERE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Qu'est-ce qu'ELAHERE

ELAHERE est un médicament anticancéreux qui contient la substance active mirvétuximab soravtansine.

Dans quels cas ELAHERE est-il utilisé

ELAHERE est utilisé pour traiter les adultes présentant les types de cancer suivants :

- cancer de l'ovaire ;
- cancer des trompes de Fallope (les tubes longs et fins qui relient les ovaires à l'utérus) ;
- cancer du péritoine primitif (cancer se développant dans le tissu qui tapisse la paroi abdominale et recouvre les organes dans l'abdomen, et qui ne s'est pas étendu à une autre région du corps).

Il est utilisé chez les patientes dont les cellules cancéreuses portent à leur surface une protéine appelée récepteur alpha du folate (FR α) qui n'ont pas répondu antérieurement ou ne répondent plus à une chimiothérapie « à base de sels de platine », et qui ont déjà reçu une à trois lignes de traitement antérieures.

Comment agit ELAHERE

ELAHERE agit en reconnaissant les cellules cancéreuses sur lesquelles la protéine FR α est présente et se lie à ces cellules. Cela peut arrêter la croissance des cellules cancéreuses et peut contribuer à arrêter l'extension de la maladie.

Votre médecin vérifiera qu'un test a été réalisé et que le résultat confirme que vous êtes éligible au traitement par ELAHERE. Ce test est effectué à partir du tissu prélevé par biopsie de votre tumeur. Si un échantillon de tissu ayant été prélevé lors d'une intervention chirurgicale ou d'une biopsie antérieure est disponible, ce tissu pourra être analysé.

Pour toute question à propos de la façon dont ELAHERE agit ou de la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ELAHERE

Vous ne devez jamais recevoir ELAHERE

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

Avertissements et précautions

Avant de recevoir ELAHERE, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si :

- vous présentez des troubles de la vision ou des problèmes oculaires pour lesquels vous recevez un traitement ou qui nécessitent une surveillance ;
- vous présentez une atteinte nerveuse dans les bras et les jambes ; les symptômes peuvent notamment inclure un engourdissement, des fourmillements ou une faiblesse ;
- vous êtes enceinte, vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, car ELAHERE pourrait avoir des effets nocifs chez votre enfant à naître.

Consultez un médecin en urgence si vous présentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous (voir rubrique 4) pendant ou après le traitement :

- **Problèmes oculaires** : ELAHERE peut provoquer des problèmes oculaires graves tels qu'une perte de vision, une atteinte de la cornée (la membrane transparente à l'avant de l'œil ; kératopathie), une sécheresse oculaire, une sensibilité anormale des yeux à la lumière (photophobie) ou une douleur oculaire. Il est important qu'avant le début de chaque cycle de traitement, vous signaliez immédiatement tout nouveau problème oculaire ou qui s'aggrave. Il est recommandé d'utiliser un collyre lubrifiant (« larmes artificielles ») pendant le traitement pour aider à éviter certains de ces problèmes. En cas d'autres effets indésirables oculaires, votre médecin pourra recommander l'utilisation d'un collyre supplémentaire contenant des corticoïdes. Vous verrez un ophtalmologue avant le début du traitement. Vous ne devez pas porter de lentilles de contact pendant le traitement par ELAHERE, sauf indication contraire de votre médecin ou de votre ophtalmologue. Voir « Examens ophtalmologiques » à la rubrique 3 pour plus d'informations.
- **Inflammation des poumons** : une fibrose (formation de tissu fibreux) pulmonaire (pneumopathie interstitielle), incluant une inflammation des poumons, grave et engageant le pronostic vital peut survenir chez les patientes traitées par ELAHERE. Votre médecin vous surveillera afin de détecter des signes d'inflammation pulmonaire. En cas d'apparition d'une toux, d'une respiration sifflante, d'une douleur thoracique ou de difficultés respiratoires, informez-en votre médecin immédiatement.
- **Atteinte nerveuse dans les bras et les jambes** : l'atteinte nerveuse dans les bras et les jambes peut être grave chez certaines patientes traitées par ELAHERE. Votre médecin vous surveillera afin de détecter des signes d'atteinte nerveuse. En cas d'apparition de symptômes d'atteinte nerveuse tels qu'un engourdissement, des sensations de fourmillements ou de picotements (paresthésies), de brûlure, une douleur, une faiblesse musculaire ou des sensations anormales et désagréables au toucher (dysesthésie) dans les bras et les jambes, informez-en votre médecin immédiatement.
- **Réactions liées à la perfusion** : elles peuvent survenir pendant la perfusion d'ELAHERE ou peu de temps après. Pour réduire le risque de ces réactions, votre médecin vous prescrira certains médicaments ; voir « Médicaments administrés avant la perfusion » à la rubrique 3. En cas de réactions graves, la perfusion sera arrêtée immédiatement et vous recevrez un médicament destiné à traiter la réaction.

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus, votre médecin pourra suspendre le traitement ou réduire la dose jusqu'à la disparition des symptômes. Dans les cas plus graves, le traitement sera arrêté définitivement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et ELAHERE

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

- les médicaments sur prescription et en vente libre ;
- les vitamines et les compléments à base de plantes.

En effet, certains médicaments peuvent modifier la façon dont ELAHERE agit. De même, ELAHERE peut modifier la façon dont d'autres médicaments agissent.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables d'ELAHERE en augmentant la concentration d'ELAHERE dans le sang :

- céritinib (utilisé pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules) ;
- clarithromycine (utilisée pour traiter les infections bactériennes) ;
- cobicistat, ritonavir (utilisés pour traiter l'infection par le VIH/le sida) ;
- idélalisib (utilisé pour traiter certains cancers du sang) ;
- itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques) ;
- néfazodone (utilisée pour traiter la dépression) ;
- téliithromycine (utilisée pour traiter une infection appelée pneumonie communautaire).

Grossesse, allaitement et fertilité

ELAHERE ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte car il pourrait avoir des effets nocifs chez votre enfant à naître.

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

Si vous êtes une femme en âge de procréer :

- Un test de grossesse devra être réalisé avant le début du traitement par ELAHERE.
- Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant sept mois après l'administration de la dernière dose d'ELAHERE.
- Informez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement ou dans les sept mois suivant l'arrêt du traitement par ELAHERE.
- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement et pendant un mois après l'administration de la dernière dose. ELAHERE peut passer dans le lait maternel.
- On ignore si ce médicament peut altérer votre capacité à tomber enceinte (fertilité). Cependant, en raison du mode d'action du médicament, des problèmes de fertilité sont possibles en cas de traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ELAHERE peut avoir une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils ou de machines lorsque vous présentez l'un des symptômes suivants et jusqu'à ce qu'ils aient complètement disparu :

- vision trouble ;
- atteinte nerveuse provoquant une douleur, un engourdissement ou une faiblesse dans les mains, les bras ou les pieds ;
- fatigue intense ;
- ou sensations vertigineuses.

ELAHERE contient du sodium

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

ELAHERE contient du polysorbate

Ce médicament contient 2,11 mg de polysorbate 20 par flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment administrer ELAHERE

ELAHERE sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimenté(e) dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Vous recevrez ELAHERE en perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine (par voie intraveineuse).

- Votre médecin calculera votre dose en fonction de votre poids.
- Vous recevez une perfusion toutes les trois semaines, en cycles de traitement de 21 jours.
- La durée de chaque perfusion est de deux à quatre heures.

Vous recevrez ELAHERE pendant aussi longtemps que votre médecin jugera que vous tirez un bénéfice du traitement.

Médicaments administrés avant la perfusion

Vous recevrez les médicaments suivants environ 30 minutes avant chaque perfusion :

- un corticoïde (par exemple la dexaméthasone) pour aider à prévenir l'inflammation ;
- un antihistaminique (par exemple la diphenhydramine) pour aider à prévenir les réactions allergiques ;
- un antipyrétique (par exemple le paracétamol) pour faire baisser la fièvre.

Votre médecin pourra également vous prescrire un corticoïde la veille de la perfusion si vous aviez présenté précédemment des réactions liées à la perfusion.

Votre médecin vous prescrira également un médicament destiné à diminuer les nausées et vomissements, à prendre avant chaque perfusion et selon les besoins ensuite.

Examens ophtalmologiques

Un ophtalmologue examinera vos yeux avant que vous commenciez le traitement par ELAHERE.

- Avant le début de chaque cycle de traitement de 21 jours, il est important que vous informiez votre médecin ou votre ophtalmologue si vous présentez tout nouveau problème oculaire ou qui s'aggrave.
- En cas d'apparition de problèmes oculaires modérés ou sévères pendant le traitement, votre médecin pourra réduire votre dose d'ELAHERE jusqu'à l'amélioration de vos problèmes oculaires.
- Votre médecin pourra ajuster votre dose d'ELAHERE, suspendre ou arrêter définitivement le traitement si vos problèmes oculaires s'aggravent.

Lentilles de contact

- Vous ne devez pas porter de lentilles de contact pendant le traitement par ELAHERE, sauf indication contraire de votre médecin ou de votre ophtalmologue.

Collyres

- Il est recommandé d'utiliser des larmes artificielles selon les besoins pendant toute la durée du traitement par ELAHERE. Si vous présentez des effets indésirables oculaires modérés ou sévères, votre médecin pourra vous recommander d'utiliser un collyre contenant un corticoïde. Instillez le collyre corticoïde en suivant les instructions de votre médecin.

- Après l'instillation du collyre corticoïde, attendez au moins 15 minutes avant d'instiller des larmes artificielles.

Modifications de votre dose en cas d'effets indésirables

Votre médecin ajustera votre dose d'ELAHERE si vous présentez des effets indésirables (voir rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

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

Les perfusions étant administrées par un(e) infirmier/ère, un surdosage est peu probable. Si vous avez reçu une dose trop élevée du médicament, votre médecin vous surveillera étroitement.

Si une dose d'ELAHERE a été oubliée

Si vous avez oublié ou manqué un rendez-vous pour votre perfusion, appelez dès que possible votre médecin ou votre centre de traitement pour prendre un autre rendez-vous. N'attendez pas jusqu'à votre prochaine consultation planifiée. Pour que le traitement soit pleinement efficace, il est important de ne pas omettre de dose, sauf si votre médecin le recommande.

Si vous arrêtez le traitement par ELAHERE

Vous ne devez pas arrêter le traitement sans en parler préalablement avec votre médecin.

Le traitement par ELAHERE nécessite généralement plusieurs cycles. Le nombre de perfusions que vous recevrez dépendra de la façon dont votre cancer répond au traitement. Par conséquent, vous devrez continuer à recevoir ELAHERE, même si vous constatez une amélioration de vos symptômes, jusqu'à ce que votre médecin détermine que le traitement doit être arrêté.

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

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes des effets indésirables graves ci-dessous. Vous pourriez présenter un seul ou plusieurs de ces symptômes. Les signes et symptômes peuvent être :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patiente sur 10)

- **Problèmes oculaires** : atteinte de la cornée (la membrane transparente située à l'avant de l'œil) (kératopathie), opacification du cristallin (cataracte), vision floue, sensibilité à la lumière (photophobie), douleur oculaire et sécheresse oculaire.
- **Inflammation pulmonaire** : difficultés respiratoires, toux et formation de tissu fibreux dans les poumons (montrée par la radiographie). Les autres symptômes causés par un taux faible d'oxygène dans le sang peuvent être une confusion, une agitation, un rythme cardiaque rapide ou une coloration bleuâtre de la peau.
- **Atteinte nerveuse dans les bras et les jambes** : sensations de fourmillements, de picotements ou de brûlure, douleur, faiblesse musculaire ou sensations anormales et désagréables au toucher dans les bras ou les jambes.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patiente sur 10)

- **Réactions liées à la perfusion ou hypersensibilité** : pression artérielle faible, fièvre, frissons, nausées, vomissements, maux de tête, étourdissements, difficultés respiratoires, respiration sifflante, éruption cutanée, bouffées de chaleur (rougeur), gonflement du visage ou de la région autour des yeux, éternuements, démangeaisons et douleurs musculaires ou articulaires.

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus, votre médecin pourra suspendre le traitement ou réduire la dose jusqu'à la disparition des symptômes. Dans les cas plus graves, le traitement sera arrêté définitivement.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patiente sur 10)

- infection des voies urinaires ;
- perte d'appétit ;
- maux de tête ;
- gonflement abdominal (distension abdominale) ;
- douleur abdominale ;
- diarrhée ;
- constipation ;
- envie de vomir (nausées) ou vomissements ;
- douleurs articulaires (arthralgie) ;
- fatigue.

Montrés par les analyses de sang

- taux faible de globules rouges, ce qui peut entraîner une fatigue et une pâleur (anémie)
- taux faible de plaquettes, ce qui peut entraîner des saignements et des ecchymoses (thrombopénie)
- taux sanguin faible de magnésium, ce qui peut entraîner des nausées, une faiblesse, des contractions musculaires, des crampes ou des battements de cœur irréguliers (hypomagnésémie)
- taux élevés d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) indiquant des troubles hépatiques.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patiente sur 10)

- déshydratation ;
- difficultés à dormir et sommeil de mauvaise qualité (insomnie) ;
- troubles du goût (dysgueusie) ;
- sensations vertigineuses ;
- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- accumulation de liquide dans le ventre (abdomen) (ascite) ;
- remontée d'acide gastrique dans le tube digestif (reflux gastro-œsophagien) ;
- inflammation de la muqueuse buccale (stomatite) ;
- digestion difficile (dyspepsie) ;
- démangeaisons (prurit) ;
- douleurs musculaires (myalgie) ;
- douleurs dorsales ;
- douleur dans les bras, les mains, les jambes et les pieds ;
- contractures musculaires ;
- perte de poids.

Montrés par les analyses de sang

- taux faible de neutrophiles, ce qui peut diminuer la capacité de l'organisme à combattre les infections (neutropénie)
- taux sanguin faible de potassium, ce qui peut entraîner une faiblesse, des crampes, des sensations de fourmillements et des troubles du rythme cardiaque (hypokaliémie)
- taux élevé de bilirubine dans le sang, ce qui peut provoquer un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (hyperbilirubinémie)
- taux élevés de phosphatase alcaline (PAL) et de gamma-glutamyl transférase (gamma-GT) indiquant des troubles hépatiques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 ELAHERE

ELAHERE sera conservé par le médecin et le pharmacien à l'hôpital ou au centre de traitement.

Pour conserver correctement ELAHERE :

- 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.
- Conserver les flacons en position verticale au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Si la solution pour perfusion préparée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à température ambiante (entre 15 °C - 25 °C) pendant 8 heures au maximum (en incluant la durée de la perfusion), ou au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C) pendant 24 heures au maximum, puis à température ambiante (entre 15 °C - 25 °C) pendant 8 heures au maximum (en incluant la durée de perfusion).
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou présente une coloration anormale.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Le pharmacien de l'hôpital éliminera les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ELAHERE

- La substance active est le mirvétuximab soravtansine. Chaque flacon de 20 mL contient 100 mg de mirvétuximab soravtansine à une concentration de 5 mg/mL.
- Les autres composants sont : acide acétique glacial (E260), acétate de sodium (E262), saccharose, polysorbate 20 (E432) et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « ELAHERE contient du sodium » et « ELAHERE contient du polysorbate »).

Comment se présente ELAHERE et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est une solution incolore limpide à légèrement opalescente. Il est présenté dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc, d'une capsule en aluminium et d'un opercule de couleur bleu roi.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

Fabricant

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate,
Dundalk, A91 P9KD, Irlande

ou

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Allemagne

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

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

Abbvie Sp. z o.o.

Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Pour écouter une version audio de cette notice ou demander un exemplaire en <Braille>, <gros caractères> ou <version audio>, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

ELAHERE est un médicament cytotoxique. Respecter les procédures particulières applicables pour la manipulation et l'élimination.

Préparation

- Calculer la dose (en mg) (en fonction du poids idéal ajusté [PIA] de la patiente), le volume total (en mL) de solution requis et le nombre de flacons d'ELAHERE nécessaires. Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir une dose complète.
- Sortir les flacons d'ELAHERE du réfrigérateur et les laisser réchauffer à température ambiante.
- Lorsque la solution et le flacon le permettent, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. ELAHERE est une solution incolore limpide à légèrement opalescente.
- Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules étrangères.
- Avant de prélever le volume de la dose calculée d'ELAHERE pour la dilution ultérieure, faire tourner doucement et examiner chaque flacon. Ne pas agiter le flacon.
- Dans des conditions aseptisées, prélever le volume de la dose calculée d'ELAHERE pour la dilution ultérieure. Chaque flacon contient un surremplissage permettant le prélèvement du volume indiqué.
- ELAHERE ne contient pas de conservateurs et est à usage unique. Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Dilution

- Avant l'administration, ELAHERE doit être dilué avec une solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration finale de 1 mg/mL à 2 mg/mL.

- ELAHERE est incompatible avec les solutions pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). ELAHERE ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni avec des solutés intraveineux.
- Déterminer le volume de solution de glucose à 5 % nécessaire pour obtenir la concentration finale de la substance active diluée. Soit retirer le volume de solution de glucose à 5 % en excès d'une poche à perfusion intraveineuse préremplie ou ajouter le volume calculé de solution de glucose à 5 % dans une poche à perfusion intraveineuse vide stérile. Puis ajouter le volume de la dose calculée d'ELAHERE dans la poche à perfusion.
- Mélanger doucement la solution diluée en retournant lentement la poche plusieurs fois pour garantir un mélange uniforme. Ne pas secouer ni agiter.
- Après dilution, la stabilité physicochimique de la solution à une concentration de 1 mg/mL à 2 mg/mL a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 15 °C et 25 °C ou pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivies de 8 heures à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution prévient le risque de contamination microbienne. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.
- Si la solution pour perfusion diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée conformément à la rubrique 6.3 du Résumé des Caractéristiques du Produit. Si la poche à perfusion est conservée au réfrigérateur, la laisser atteindre la température ambiante avant l'administration. Après réfrigération, la solution pour perfusion diluée doit être administrée dans les 8 heures (en incluant la durée de perfusion).
- Ne pas congeler la solution pour perfusion préparée.

Administration

- Avant l'administration, examiner la poche à perfusion intraveineuse d'ELAHERE pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale.
- Administrer les prémédications avant la perfusion d'ELAHERE (voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit).
- ELAHERE ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) de 0,2 µm ou 0,22 µm. Ne pas utiliser d'autres types de membrane.
- L'utilisation de perfuseurs contenant du phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) doit être évitée.
- Administrer la dose initiale en perfusion intraveineuse à un débit de 1 mg/min. Si la perfusion est bien tolérée après 30 minutes à 1 mg/min, le débit peut être augmenté à 3 mg/min. Si la perfusion est bien tolérée après 30 minutes à 3 mg/min, le débit peut être augmenté à 5 mg/min.
- Si la patiente n'a pas présenté de réactions liées à la perfusion lors de l'administration de la dose précédente, les perfusions suivantes doivent débiter au débit maximal toléré, qui peut être augmenté jusqu'à un débit maximal de 5 mg/min en fonction de la tolérance.
- Après la perfusion, rincer la ligne intraveineuse avec une solution de glucose à 5 % pour garantir la délivrance de la dose complète. Ne pas utiliser d'autres solutés intraveineux pour le rinçage.

Élimination

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