

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ELAHERE 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 5 mg de mirvetuximab soravtansina.
Un vial contiene 100 mg de mirvetuximab soravtansina en 20 ml.

Mirvetuximab soravtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) dirigido contra FR α . El CAF consiste en un anticuerpo monoclonal anti-FR α de subtipo IgG1 producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino y unido mediante un enlazador escindible (ácido butanoico, 4-(2-piridinilditio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil) éster) a un maitansinoide DM4, un agente antitubulina. Mirvetuximab soravtansina contiene una media de 3,4 moléculas de carga útil de DM4 unidas al anticuerpo anti-FR α .

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 2,11 mg de polisorbato 20 en cada vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ELAHERE en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario con positividad para el receptor de folato alfa (FR α) y resistente a platino que han recibido entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico previos (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

ELAHERE debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Selección de las pacientes

Las pacientes elegibles deben tener un estado tumoral del FR α definido como ≥ 75 % de células tumorales viables mostrando una tinción de membrana moderada (2+) y/o intensa (3+) mediante inmunohistoquímica (IHQ) evaluada mediante un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* (DIV)

con marcado CE con ese propósito. Si un DIV con marcado CE no está disponible, se debe usar una prueba alternativa validada.

Posología

La dosis recomendada de ELAHERE es de 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) administrada una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) mediante perfusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración basada en el PCIA reduce la variabilidad de la exposición en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

La dosis total de ELAHERE se calcula en función del PCIA de cada paciente utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{PCIA} = \text{Peso corporal ideal (PCI [kg])} + 0,4 \times (\text{peso real [kg]} - \text{PCI})$$

$$\text{PCI femenino [kg]} = 0,9 \times \text{estatura [cm]} - 92$$

Para una paciente con una estatura de 165 cm y un peso de 80 kg

Primero, se calcula el PCI:	$\text{PCI} = (0,9 \times 165) - 92 = 56,5 \text{ kg}$
A continuación, se calcula el PCIA:	$\text{PCIA} = 56,5 + 0,4 \times (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedicación

Premedicación para las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), náuseas y vómitos

Antes de cada perfusión de ELAHERE, se deben administrar los medicamentos indicados en la Tabla 1 para reducir la incidencia y la gravedad de las RRP, náuseas y vómitos.

Tabla 1: Premedicación antes de cada perfusión de ELAHERE

Premedicación	Vía de administración	Ejemplos (o equivalentes)	Hora de administración antes de la perfusión de ELAHERE
Corticoesteroide	intravenosa	10 mg de dexametasona	al menos 30 minutos antes
Antihistamínico	oral o intravenosa	de 25 mg a 50 mg de difenhidramina	
Antipirético	oral o intravenosa	de 325 mg a 650 mg de paracetamol	
Antiemético	oral o intravenosa	antagonista del receptor de la serotonina 5-HT ₃ o alternativas adecuadas	antes de cada dosis y tras la administración de otra premedicación

Para las pacientes que presenten náuseas y/o vómitos, se pueden considerar antieméticos adicionales desde ese momento según sea necesario.

Para las pacientes que presenten una RRP de Grado ≥ 2 , se debe considerar premedicación adicional con 8 mg de dexametasona dos veces al día (o equivalente) el día anterior a la administración de ELAHERE.

Examen oftalmológico y premedicación

Examen oftalmológico: se debe realizar un examen oftalmológico que incluya agudeza visual y examen con lámpara de hendidura antes del inicio de ELAHERE y si una paciente presenta cualquier síntoma ocular nuevo o que empeore antes de la siguiente dosis. En las pacientes con reacciones

adversas oculares de Grado ≥ 2 , se deben realizar exámenes oftalmológicos adicionales como mínimo cada ciclo y según esté clínicamente indicado hasta la resolución o hasta que vuelvan a los valores basales.

Esteroides tópicos oftálmicos: para las pacientes que presenten signos de reacciones adversas corneales de Grado ≥ 2 (queratopatía) en el examen con lámpara de hendidura, se recomienda profilaxis secundaria con esteroides tópicos oftálmicos para los ciclos posteriores de ELAHERE, a menos que el oftalmólogo de la paciente determine que los riesgos superan los beneficios de dicho tratamiento.

- Se debe indicar a las pacientes que utilicen colirios de esteroides el día de la perfusión y durante los 7 días siguientes de cada ciclo posterior de ELAHERE (ver Tabla 3).
- Se debe informar a las pacientes que esperen al menos 15 minutos después de la administración del corticoesteroide tópico oftálmico antes de la instilación de colirios lubricantes.

Durante el tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos se debe realizar periódicamente una medición de la presión intraocular y un examen con lámpara de hendidura.

Colirios lubricantes: se recomienda indicar a las pacientes que utilicen colirios lubricantes durante todo el tratamiento con ELAHERE.

Modificaciones de la dosis

Antes del inicio de cada ciclo, se debe informar a la paciente que comunique al médico a cargo del tratamiento o a una persona cualificada cualquier síntoma nuevo o que empeore.

En las pacientes que presenten síntomas oculares nuevos o que empeoren, se debe realizar un examen oftalmológico antes de la administración. El médico a cargo del tratamiento debe revisar el informe del examen oftalmológico de la paciente antes de la administración y determinar la dosis de ELAHERE en función de la gravedad de los hallazgos en el ojo más afectado.

En la Tabla 2 y la Tabla 3 se indican las reducciones y modificaciones de la dosis por reacciones adversas. Se debe mantener la pauta de administración con un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

Tabla 2: Pauta de reducción de la dosis

	Niveles de dosis de ELAHERE
Dosis inicial	6 mg/kg de PCIA
Primera reducción de la dosis	5 mg/kg de PCIA
Segunda reducción de la dosis	4 mg/kg de PCIA*

* Interrumpir de forma definitiva en las pacientes que no toleren 4 mg/kg de PCIA.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa *	Modificación de la dosis
Queratitis/queratopatía (ver las secciones 4.4 y 4.8)	Queratitis/queratopatía superficial no confluyente	Vigilar.
	Queratitis/queratopatía superficial confluyente, defecto del epitelio corneal o pérdida de al menos 3 filas o más pérdida en mejor agudeza visual corregida	Suspender la dosis hasta mejoría de la queratitis/queratopatía superficial no confluyente, o hasta resolución; después mantener la misma dosis. Considerar una reducción de la dosis en las pacientes con queratitis/queratopatía confluyente recurrente a pesar del mejor tratamiento de apoyo o en las pacientes con toxicidad ocular que dure más de 14 días.
	Úlcera corneal u opacidad estromal o mejor agudeza visual lejana corregida de 6/60 o peor	Suspender la dosis hasta mejoría de la queratitis/queratopatía superficial no confluyente o mejor, o hasta la resolución; después reducir un nivel de dosis.
	Perforación corneal	Interrumpir de forma definitiva.
Neumonitis (ver las secciones 4.4 y 4.8)	Grado 1	Vigilar.
	Grado 2	Suspender la dosis hasta la mejoría a Grado 1 o menor; después mantener al mismo nivel de dosis o considerar una reducción de la dosis en caso recurrente, si dura más de 28 días o a discreción del médico.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma definitiva.
Neuropatía periférica (ver las secciones 4.4 y 4.8)	Grado 2	Suspender la dosis hasta la mejoría a Grado 1 o menor; después reducir un nivel de dosis.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma definitiva.
Reacciones relacionadas con la perfusión/hipersensibilidad (ver las secciones 4.4 y 4.8)	Grado 1	Mantener la velocidad de perfusión.
	Grado 2	• Interrumpir la perfusión y administrar tratamiento de apoyo. • Una vez resueltos los síntomas, reanudar la perfusión al 50 % de la velocidad anterior y, si no aparecen más síntomas, aumentar la velocidad según corresponda hasta finalizar la perfusión. • Administrar premedicación adicional con 8 mg de dexametasona oral dos veces al día el día antes de la perfusión (o equivalente local) en los siguientes ciclos.

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa *	Modificación de la dosis
	Grado 3 o 4	• Interrumpir de inmediato la perfusión y administrar tratamiento de apoyo. • Indicar a la paciente que acuda a urgencias e informe inmediatamente a su profesional sanitario si reaparecen los síntomas relacionados con la perfusión de la zona de perfusión tras el alta. • Interrumpir de forma definitiva.
Hematológicas (ver sección 4.8)	Grado 3 o 4	Suspender la dosis hasta la mejoría a Grado 1 o menor; después reanudar a un nivel de dosis inferior.
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3	Suspender la dosis hasta la mejoría a Grado 1 o menor; después reanudar a un nivel de dosis inferior.
	Grado 4	Interrumpir de forma definitiva.

* Si no se indica de otra manera, versión 5.0 de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe un uso relevante de ELAHERE para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en la población pediátrica (ver sección 5.1).

Edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis de ELAHERE en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis de ELAHERE en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina (ACr) de 30 a <90 ml/min). No se ha evaluado ELAHERE en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr de 15 a <30 ml/min) o con enfermedad renal terminal y no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en estas pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de ELAHERE en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total >1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) (ver sección 5.2).

ELAHERE se debe evitar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total $>1,5$ LSN con cualquier AST).

Forma de administración

ELAHERE se administra mediante perfusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/min. Si al cabo de 30 minutos se tolera bien, se puede aumentar la velocidad de perfusión a 3 mg/min. Si al cabo de 30 minutos a 3 mg/min se tolera bien, se puede aumentar la velocidad de perfusión a 5 mg/min.

Para las incompatibilidades, ver sección 6.2.

ELAHERE requiere una dilución con glucosa al 5 % para perfusión intravenosa. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

ELAHERE se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa, utilizando un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm (ver «Procedimientos especiales de manipulación y eliminación» en la sección 6.6).

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene un componente citotóxico, que está unido covalentemente al anticuerpo monoclonal (ver «Procedimientos especiales de manipulación y eliminación» en la sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Trastornos oculares

Mirvetuximab soravtansina puede producir reacciones adversas oculares graves, incluida alteración visual (predominantemente visión borrosa), queratopatía (alteraciones corneales), ojo seco, fotofobia y dolor ocular (ver las secciones 4.7 y 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento con mirvetuximab soravtansina, se debe derivar a las pacientes a un oftalmólogo para que les realice un examen oftalmológico.

Antes del inicio de cada ciclo, se debe informar a la paciente que comunique al médico a cargo del tratamiento o a una persona cualificada cualquier síntoma ocular nuevo o que empeore.

Si aparecen síntomas oculares, se debe realizar un examen oftalmológico, se debe revisar el informe oftalmológico de la paciente y se puede modificar la dosis de mirvetuximab soravtansina en función de la gravedad de los hallazgos (ver sección 4.2).

Se recomienda el uso de colirios lubricantes durante el tratamiento con mirvetuximab soravtansina. En pacientes que presenten reacciones adversas corneales de Grado ≥ 2 , se recomiendan esteroides tópicos oftálmicos para los ciclos posteriores de mirvetuximab soravtansina (ver sección 4.2).

El médico debe vigilar a las pacientes para detectar toxicidad ocular y suspender, reducir o interrumpir permanentemente mirvetuximab soravtansina en función de la gravedad y persistencia de las reacciones adversas oculares (ver sección 4.2).

Se debe informar a las pacientes que deben evitar el uso de lentes de contacto durante el tratamiento con mirvetuximab soravtansina, a menos que se lo indique un profesional sanitario.

Neumonitis

Puede aparecer enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, potencialmente mortal o mortal, incluida neumonitis, en las pacientes tratadas con mirvetuximab soravtansina (ver sección 4.8).

Se debe vigilar a las pacientes para detectar signos y síntomas pulmonares de neumonitis, que pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en las pruebas radiológicas. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para tales síntomas mediante las pruebas adecuadas.

En las pacientes que presenten neumonitis persistente o recurrente de Grado 2, se debe suspender el tratamiento con mirvetuximab soravtansina hasta que los síntomas remitan a Grado ≤ 1 y se debe considerar la reducción de la dosis. Se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con mirvetuximab soravtansina en todas las pacientes con neumonitis de Grado 3 o 4 (ver sección 4.2). Las pacientes asintomáticas pueden continuar la administración de mirvetuximab soravtansina con vigilancia estrecha.

Neuropatía periférica

Se ha producido neuropatía periférica con mirvetuximab soravtansina, incluidas reacciones de Grado ≥ 3 (ver sección 4.8).

Se debe vigilar a las pacientes para detectar signos y síntomas de neuropatía, como parestesia, hormigueo o sensación de quemazón, dolor neuropático, debilidad muscular o disestesia. En las pacientes que presenten neuropatía periférica nueva o empeoramiento de la misma, se debe suspender, reducir o interrumpir definitivamente la dosis de mirvetuximab soravtansina en función de la gravedad de la neuropatía periférica (ver sección 4.2).

Toxicidad embriofetal

Debido a su mecanismo de acción, mirvetuximab soravtansina podría causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada, ya que contiene un compuesto genotóxico (DM4) y afecta a las células en división activa.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con mirvetuximab soravtansina y hasta 7 meses después de la última dosis (ver sección 4.6).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 2,11 mg de polisorbato 20 en cada vial.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones medicamentosas con ELAHERE.

DM4 es un sustrato del CYP3A4. El uso concomitante de ELAHERE con inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar la exposición a DM4 sin conjugar (ver sección 5.2), lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas a ELAHERE (ver sección 4.8). Si no se puede evitar el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ceritinib, claritromicina, cobicistat, idelalisib, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, posaconazol, ritonavir, telitromicina, voriconazol), se debe vigilar estrechamente a las pacientes para detectar reacciones adversas. Los inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina) podrían disminuir la exposición a DM4 sin conjugar.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con mirvetuximab soravtansina, se debe verificar que las pacientes en edad fértil no estén embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con mirvetuximab soravtansina y hasta 7 meses después de la última dosis.

Embarazo

Debido a su mecanismo de acción, mirvetuximab soravtansina puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada, ya que contiene un compuesto genotóxico (DM4) y afecta a las células en división activa (ver las secciones 5.1 y 5.3). Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, mirvetuximab soravtansina tiene el potencial de pasar de la mujer embarazada al feto en desarrollo. No hay datos relativos al uso de mirvetuximab soravtansina en mujeres embarazadas para comunicar un riesgo asociado al medicamento. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con mirvetuximab soravtansina.

No se recomienda la administración de ELAHERE a mujeres embarazadas, y se debe informar a las pacientes de los riesgos potenciales para el feto si se quedan o desean quedarse embarazadas. Las pacientes que se queden embarazadas deben ponerse inmediatamente en contacto con su médico. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con ELAHERE o en los 7 meses siguientes a la última dosis, se recomienda una vigilancia estrecha.

Lactancia

Se desconoce si mirvetuximab soravtansina o alguno de sus metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños, ya que se sabe que la inmunoglobulina humana G (IgG) pasa a la leche materna. ELAHERE no debe utilizarse durante la lactancia ni durante 1 mes después de la última dosis.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con mirvetuximab soravtansina o DM4. No hay datos relativos al efecto de ELAHERE en la fertilidad humana. Sin embargo, dado que el mecanismo de acción de ELAHERE lleva a la alteración de los microtúbulos y la muerte de las células que se dividen rápidamente, existe la posibilidad de que se produzcan efectos sobre la fertilidad relacionados con el fármaco.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ELAHERE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Si las pacientes presentan alteraciones visuales, neuropatía periférica, fatiga o mareos durante el tratamiento con mirvetuximab soravtansina, se les debe indicar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se confirme la remisión completa de los síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas con mirvetuximab soravtansina fueron visión borrosa (43%), náuseas (41%), diarrea (39%), fatiga (35%), dolor abdominal (30%), queratopatía

(29%), ojo seco (27%), estreñimiento (26%), vómitos (23%), apetito disminuido (22%), neuropatía periférica (20%), cefalea (19%), astenia (18%), AST elevada (16%) y artralgia (16%).

Las reacciones adversas graves comunicadas con más frecuencia fueron neumonitis (4%), obstrucción del intestino delgado (3%), obstrucción intestinal (3%), derrame pleural (2%), dolor abdominal (2%), deshidratación (1%), estreñimiento (1%), náuseas (1%), ascitis (1%) y trombocitopenia (<1 %).

Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a una reducción o retraso de la dosis fueron visión borrosa (17%), queratopatía (10%), ojo seco (5%), neutropenia (5%), queratitis (4%), catarata (3%), agudeza visual disminuida (3%), trombocitopenia (3%), neuropatía periférica (3%) y neumonitis (3%).

Se produjo una interrupción definitiva debido a una reacción adversa en el 12% de las pacientes que recibieron mirvetuximab soravtansina, incluidos, con mayor frecuencia, trastornos gastrointestinales (4%), trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (3%), trastornos de la sangre y del sistema linfático (1%), trastornos del sistema nervioso (1%) y trastornos oculares (1%).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en los datos combinados de 4 estudios clínicos que incluyeron 682 pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario (denominados colectivamente cáncer epitelial de ovario) tratadas con mirvetuximab soravtansina 6 mg/kg de PCIA administrados una vez cada 3 semanas. La mediana de duración del tratamiento con mirvetuximab soravtansina fue de 19,1 semanas (intervalo: 3 a 132 semanas).

La frecuencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos se basa en la frecuencia de los eventos adversos por todas las causas, para los cuales, tras una evaluación exhaustiva, hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el medicamento y el evento adverso.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas, si procede, se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Reacciones adversas de todos los grados en las pacientes tratadas con mirvetuximab soravtansina en los estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, trombocitopenia
	Frecuentes	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido, hipomagnesemia
	Frecuentes	Hipocalcemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica ¹ , cefalea
	Frecuentes	Disgeusia, mareo
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Queratopatía ² , catarata ³ , visión borrosa ⁴ , fotofobia, dolor ocular, ojo seco ⁵
	Frecuentes	Molestia ocular ⁶
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Neumonitis ⁷ , disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, dolor abdominal ⁸ , estreñimiento, distensión abdominal, vómitos, náuseas

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
	Frecuentes	Ascitis, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada, gamma glutamiltransferasa elevada, peso disminuido
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión/hipersensibilidad ⁹

¹ El término agrupado Neuropatía periférica incluye hipoestesia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía sensitiva periférica y polineuropatía (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

² El término agrupado Queratopatía incluye quiste corneal, depósitos corneales, trastorno corneal, microquistes en epitelio corneal, defecto del epitelio corneal, erosión corneal, opacidad corneal, pigmentación corneal, queratitis, queratitis intersticial, queratopatía, déficit de células madre limbares y queratitis puntiforme (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

³ El término agrupado Catarata incluye catarata, catarata cortical y catarata nuclear (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

⁴ El término agrupado Visión borrosa incluye trastorno de la acomodación, diplopía, hipermetropía, presbicia, trastorno de la refracción, visión borrosa, alteración visual, agudeza visual disminuida y moscas volantes en el vítreo (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

⁵ El término agrupado Ojo seco incluye ojo seco y lagrimeo disminuido (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

⁶ El término agrupado Molestia ocular incluye irritación ocular, prurito en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos y molestia ocular (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

⁷ El término agrupado Neumonitis incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonitis, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

⁸ El término agrupado Dolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

⁹ El término agrupado Reacción relacionada con la perfusión/hipersensibilidad incluye la consulta normalizada (SMQ) de rango específico Hipersensibilidad y rubefacción, eritema, eritema del párpado.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares

Se produjeron reacciones adversas oculares (términos agrupados) en el 59 % de las pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con mirvetuximab soravtansina. El 11 % de las pacientes presentó reacciones adversas oculares de Grado 3 y <1 % presentó eventos de Grado 4. Las reacciones adversas oculares de Grado ≥ 3 más frecuentes fueron visión borrosa y queratopatía (ambas 5 %, términos agrupados) y catarata (4 %).

La mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera reacción adversa ocular fue de 5,1 semanas (intervalo: 0,1 a 68,6). De las pacientes que presentaron eventos oculares, el 53 % tuvo

una resolución completa (Grado 0) y el 38 % tuvo una mejoría parcial (definida como una disminución de la gravedad en uno o más grados con respecto al peor grado). En el último seguimiento, el 0,3 % (2/682) de las pacientes presentó eventos adversos oculares de Grado ≥ 3 (1 paciente con agudeza visual disminuida de Grado 3 y 1 paciente con cataratas de Grado 4).

Las reacciones adversas oculares dieron lugar a retrasos de la dosis en el 24 % de las pacientes y a reducciones de la dosis en el 15 % de las pacientes. Las reacciones adversas oculares dieron lugar a la interrupción definitiva de mirvetuximab soravtansina en el 1 % de las pacientes.

Neumonitis

Se produjo neumonitis (términos agrupados) en el 10 % de las pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con mirvetuximab soravtansina, incluido un 0,9 % (6/682) de pacientes con eventos de Grado 3 y un 0,2 % (1/682) de pacientes con un evento de Grado 4. Dos pacientes (0,3 %) fallecieron por insuficiencia respiratoria. Una paciente (0,2 %) falleció por insuficiencia respiratoria en el contexto de una neumonitis de Grado 1 y metástasis pulmonares confirmadas en la autopsia. Una paciente (0,2 %) falleció por insuficiencia respiratoria de etiología desconocida sin neumonitis concurrente.

La mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neumonitis fue de 18,1 semanas (intervalo: 1,6 a 97,0). La neumonitis dio lugar a retrasos de la dosis de mirvetuximab soravtansina en el 3 %, a reducciones de la dosis en el 1 % y a la interrupción definitiva en el 3 % de las pacientes.

Neuropatía periférica

Se produjo neuropatía periférica (términos agrupados) en el 36 % de las pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con mirvetuximab soravtansina en todos los estudios clínicos; el 3 % de las pacientes presentó neuropatía periférica de Grado 3.

La mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neuropatía periférica fue de 5,9 semanas (intervalo: 0,1 a 126,7). La neuropatía periférica dio lugar a retrasos de la dosis de mirvetuximab soravtansina en el 2 %, a reducciones de la dosis en el 4 % y a la interrupción definitiva en el 0,7 % de las pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de ningún tratamiento/antídoto conocido para la sobredosis de mirvetuximab soravtansina. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a las pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco. Código ATC: L01FX26

Mecanismo de acción

Mirvetuximab soravtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco. El anticuerpo es una IgG1 desarrollada mediante ingeniería dirigida contra el receptor de folato alfa (FR α). La función de la porción de anticuerpo es unirse al FR α expresado en la superficie de las células de cáncer de ovario. DM4 es un inhibidor de microtúbulos unido al anticuerpo mediante un enlazador escindible. Tras la unión al FR α , mirvetuximab soravtansina se internaliza y libera DM4 intracelularmente por escisión proteolítica. DM4 interrumpe la red de microtúbulos dentro de la célula, lo que produce el arresto del ciclo celular y la muerte celular apoptótica.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardiaca

A la dosis recomendada aprobada, mirvetuximab soravtansina no produjo aumentos medios >10 ms en el intervalo QTc en función de los resultados del análisis de la relación de concentración-QTc.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio IMGN853-0416 (MIRASOL)

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de mirvetuximab soravtansina en el estudio IMGN853-0416, un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto, con control activo, aleatorizado y de dos grupos, en el que participaron pacientes con cáncer epitelial de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio seroso de alto grado, avanzados y resistentes a platino, cuyos tumores (incluyendo tejido fresco o de archivo) mostraron positividad para FR α según determinó la prueba FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx ($\geq$ 75 % de células tumorales viables con intensidad de tinción de membrana moderada (2) y/o fuerte (3) por inmunohistoquímica (IHC).

La enfermedad resistente a platino se definió como recurrencia del cáncer epitelial de ovario en los 6 meses siguientes a la última dosis de platino.

El estudio excluyó a pacientes con enfermedad primaria refractaria a platino, pacientes con ECOG $\geq$ 2 y pacientes con trastornos activos o crónicos de la córnea, afecciones oculares que requerían tratamiento continuo, neuropatía periférica de Grado $\geq$ 2 o enfermedad pulmonar intersticial no infecciosa/neumonitis.

Las pacientes fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 para recibir ELAHERE 6 mg/kg de PCIA por vía IV (N = 227) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas o una de las siguientes quimioterapias (N = 226), según la decisión del investigador antes de la aleatorización:

- paclitaxel (Pac) 80 mg/m² administrado una vez a la semana en un ciclo de 4 semanas;
- doxorubicina liposomal pegilada (DLP) 40 mg/m² administrada una vez cada 4 semanas;
- topotecán (Topo) 4 mg/m² administrado los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o durante 5 días consecutivos a 1,25 mg/m² los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días.

La aleatorización se estratificó según el número de líneas de tratamiento previas (1 frente a 2 frente a 3) y según la quimioterapia de elección del investigador (Pac frente a DLP frente a Topo). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, muerte, retirada del consentimiento o la aparición de toxicidad inaceptable.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador según los criterios RECIST 1.1. La tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG) fueron variables de eficacia secundarias clave.

En total, fueron aleatorizadas 453 pacientes. La mediana de edad era de 63 años (intervalo: 29 a 88 años), y las pacientes eran predominantemente blancas (66%; 12 % asiáticas). La mayoría de las pacientes (80%) tenía cáncer de ovario de origen epitelial; el 11%, de las trompas de Falopio; el 8%,

peritoneal primario; todos (100%) eran de histología serosa de alto grado. Aproximadamente la mitad de las pacientes (47%) recibió 3 tratamientos sistémicos previos, el 39% recibió 2 líneas previas, y el 14% de las pacientes recibió 1 línea previa. La mayoría de las pacientes recibió un inhibidor de la polimerasa (PARP) previo (55%) y bevacizumab previo (62%). El intervalo libre de platino tras la línea de tratamiento más reciente fue de ≤ 3 meses en el 41% de las pacientes y de 3 a 6 meses en el 58 % de las pacientes. El 55% de las pacientes tenía un estado funcional de ECOG de 0 y el 44% tenía un ECOG de 1.

El análisis principal demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP y la SG en las pacientes aleatorizadas a ELAHERE en comparación con la quimioterapia de elección del investigador.

En la Tabla 5 se resumen los resultados de eficacia del estudio IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio IMGN853-0416

Parámetro de eficacia	ELAHERE N = 227	Quimioterapias de elección del investigador N = 226
Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador		
Número de eventos (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediana, meses (IC del 95 %)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,65 (0,521; 0,808)	
Valor p	<0,0001	
Supervivencia global (SG)		
Número de eventos (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediana, meses (IC del 95 %)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0,67 (0,504; 0,885)	
Valor p	0.0046*	

Fecha de corte de los datos 6 marzo 2023

* Límite de eficacia predeterminado = 0,01313, bilateral (ajustado por el número observado de muertes 204).

Las curvas de Kaplan Meier para la SLP (mediana de seguimiento de 11,2 meses) y la SG (mediana de seguimiento de 13,1 meses) evaluadas por el investigador se presentan en la Figura 1 y la Figura 2.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en MIRASOL (población por intención de tratar)

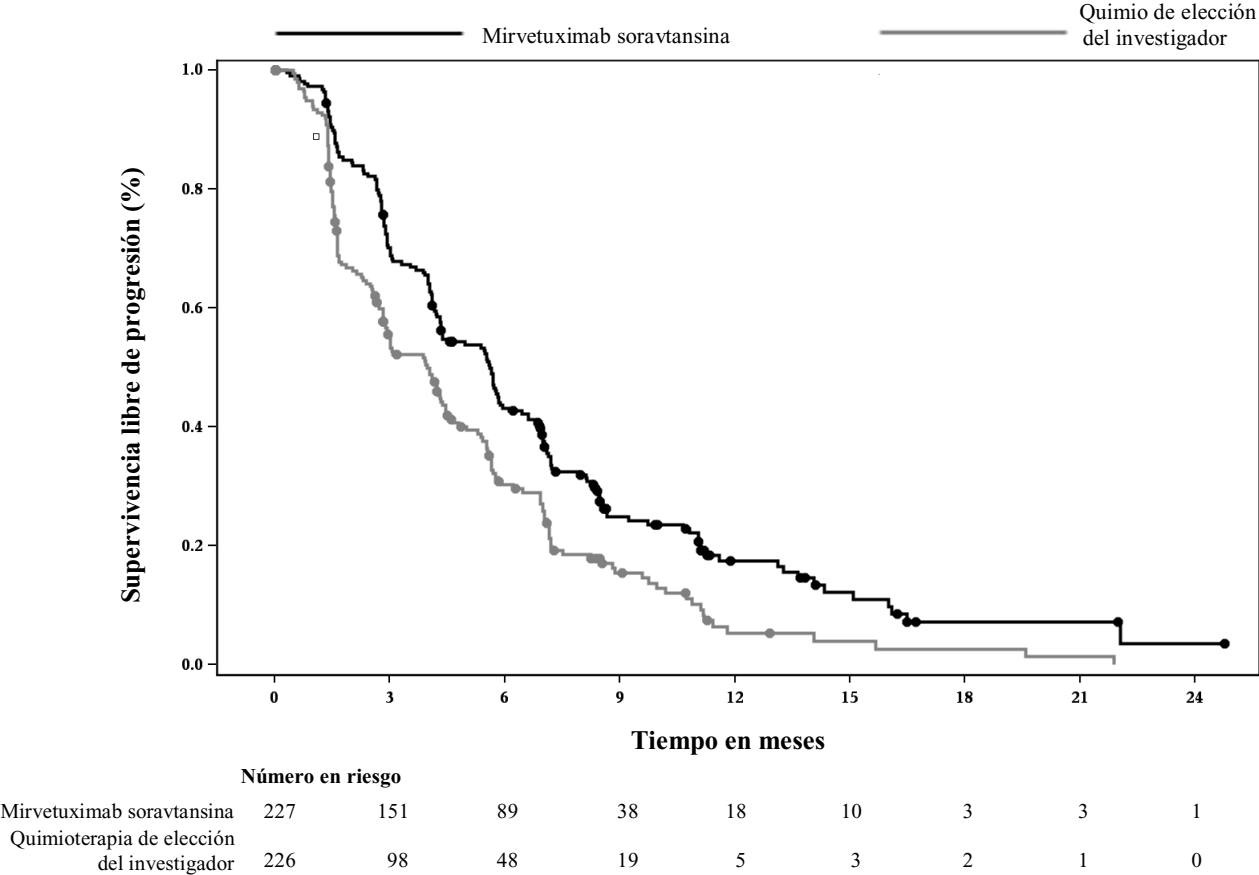
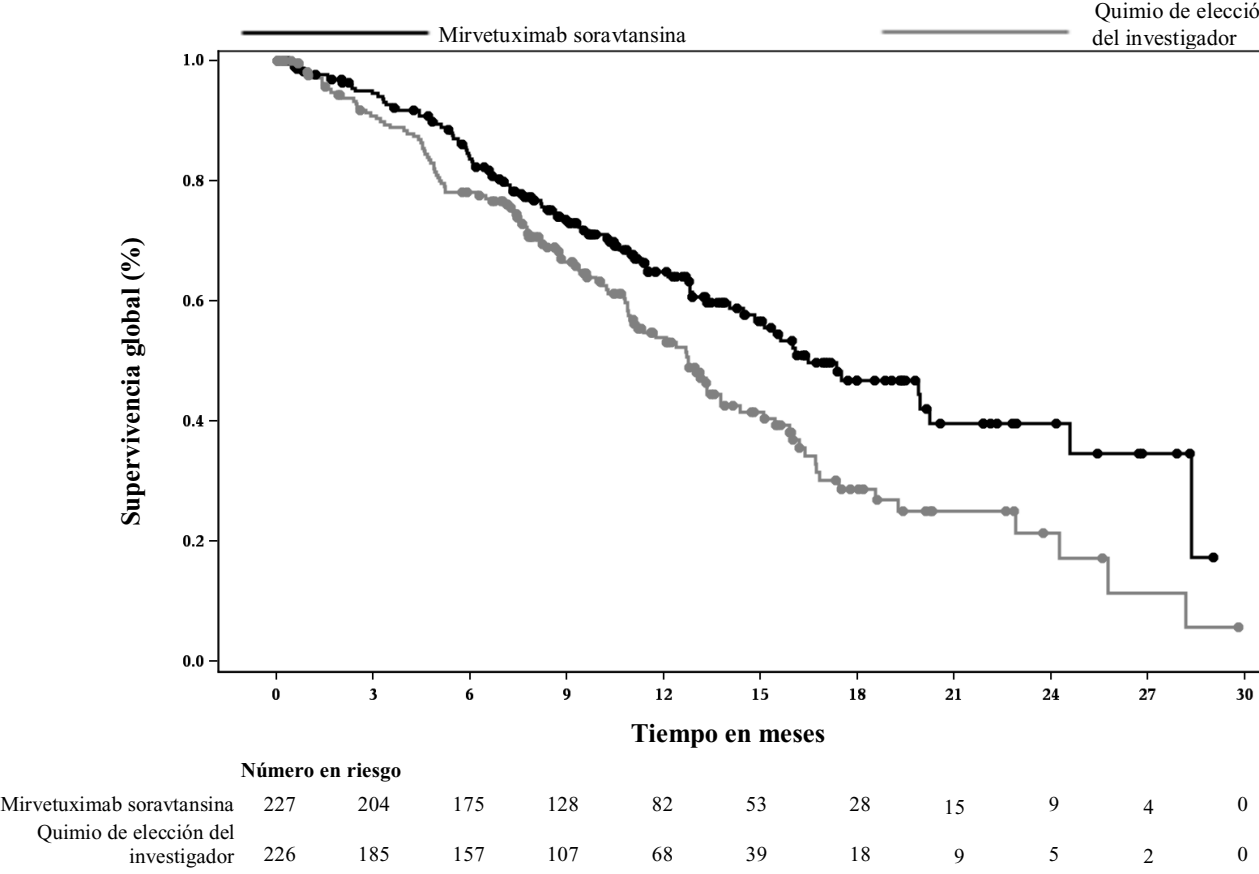


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en MIRASOL (población por intención de tratar)



En un análisis descriptivo adicional con una mediana de seguimiento de 20,3 meses, los resultados de SG fueron coherentes con los del análisis principal.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) con frecuencia. No se observó evidencia del impacto de los AAF en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad; sin embargo, los datos siguen siendo limitados.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ELAHERE en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de ovario, carcinoma de trompas de Falopio y carcinoma peritoneal (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se caracterizó la farmacocinética después de que las pacientes recibieran dosis de mirvetuximab soravtansina de 0,161 mg/kg a 8,71 mg/kg de PCIA (es decir, de 0,0268 veces a 1,45 veces la dosis recomendada aprobada de 6 mg/kg de PCIA), a menos que se indicara lo contrario.

En la Tabla 6 se resumen los parámetros de exposición de mirvetuximab soravtansina, DM4 sin conjugar y su metabolito S-metil-DM4 tras la administración después del primer ciclo (3 semanas) de mirvetuximab soravtansina 6 mg/kg a las pacientes. Las concentraciones máximas de mirvetuximab soravtansina se observaron hacia el final de la perfusión intravenosa, mientras que las concentraciones máximas de DM4 sin conjugar se observaron el segundo día después de la administración de mirvetuximab soravtansina, y las concentraciones máximas de S-metil-DM4 se observaron aproximadamente 3 días después de la administración de mirvetuximab soravtansina. Las concentraciones de mirvetuximab soravtansina, DM4 y S-metil-DM4 en estado estacionario se alcanzaron tras 1 ciclo de tratamiento. La acumulación de mirvetuximab soravtansina, DM4 y S-metil-DM4 fue mínima tras la administración repetida de mirvetuximab soravtansina.

Tabla 6: Parámetros de exposición de mirvetuximab soravtansina, DM4 sin conjugar y S-metil-DM4 tras el primer ciclo de tratamiento con 6 mg/kg de mirvetuximab soravtansina

	Mirvetuximab soravtansina Media (±DE)	DM4 sin conjugar Media (±DE)	S-metil-DM4 Media (±DE)
C _{máx}	137,3 (±62,3) µg/ml	4,11 (±2,29) ng/ml	6,98 (±6,79) ng/ml
AUC _{tau}	20,65 (±6,84) h*mg/ml	530 (±245) h*ng/ml	1848 (±1585) h*ng/ml

C_{máx} = concentración máxima, AUC_{tau} = área bajo la curva de concentración frente tiempo durante el intervalo de administración (21 días).

Absorción

Mirvetuximab soravtansina se administra mediante perfusión intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

El volumen de distribución medio (±DE) en estado estacionario de mirvetuximab soravtansina fue de 2,63 (±2,98) l. La unión de DM4 y S-metil-DM4 a las proteínas plasmáticas humanas fue de >99%, *in vitro*.

Biotransformación

Se espera que la porción de anticuerpo monoclonal de mirvetuximab soravtansina se metabolice en pequeños péptidos por las vías catabólicas. DM4 sin conjugar y S-metil-DM4 se metabolizan por el CYP3A4. En el plasma humano, se identificaron DM4 y S-metil-DM4 como los principales metabolitos circulantes, que representaban aproximadamente el 0,4% y el 1,4% de las AUC de mirvetuximab soravtansina, respectivamente.

Eliminación

El aclaramiento plasmático total medio ($\pm$ DE) de mirvetuximab soravtansina fue de 18,9 ($\pm$ 9,8) ml/hora. La semivida media en fase terminal de mirvetuximab soravtansina tras la primera dosis fue de 4,9 días. Para DM4 sin conjugar, el aclaramiento plasmático total medio ($\pm$ DE) fue de 14,5 ($\pm$ 4,5) ml/hora y la semivida media en fase terminal fue de 2,8 días. Para S-metil-DM4, el aclaramiento plasmático total medio ($\pm$ DE) fue de 5,3 ($\pm$ 3,4) l/hora y la semivida media en fase terminal fue de 5,1 días. Los estudios preclínicos *in vivo* e *in vitro* indican que DM4 y S-metil-DM4 se metabolizan principalmente por CYP3A4 y se eliminan por excreción biliar en las heces.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de mirvetuximab soravtansina en función de la edad (32 a 89 años), raza (blanca, negra o asiática), peso corporal (36 a 136 kg), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN y cualquier AST $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) o insuficiencia renal de leve a moderada (ACr $\geq$ 30 y $<$ 90 ml/min).

Se desconoce la farmacocinética de mirvetuximab soravtansina en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total $>$ 1,5 LSN con cualquier AST) o insuficiencia renal grave (ACr de 15 a 30 ml/min).

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): DM4 sin conjugar es un inhibidor del CYP3A4 dependiente del tiempo. DM4 sin conjugar y S-metil-DM4 no son inhibidores directos del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A. DM4 y S-metil-DM4 no son inductores del CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Sistemas transportadores: DM4 sin conjugar y S-metil-DM4 son sustratos de la P-gp pero no son inhibidores de la misma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los órganos diana identificados con la administración de una dosis única de mirvetuximab soravtansina en monos *cynomolgus* se limitaron a la piel y a la depleción celular de la médula ósea y del tejido linfoide. La administración de dosis repetidas en monos *cynomolgus* y conejos holandeses también indicó hallazgos oftálmicos que incluyeron microquistes corneales, pigmentación, atenuación y degeneración/necrosis del epitelio corneal. Estos hallazgos fueron dependientes de la intensidad de la dosis (dosis y pauta), observándose menos hallazgos globales y recuperación de estos en la pauta posológica de 3 semanas (la pauta posológica clínica).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con mirvetuximab soravtansina o DM4.

DM4 y S-metil-DM4 no resultaron mutagénicos en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames). DM4 y S-metil-DM4 dieron lugar a micronúcleos en eritrocitos policromáticos.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con mirvetuximab soravtansina.

No se han realizado estudios de fertilidad con mirvetuximab soravtansina o DM4. No hay datos relativos al efecto de ELAHERE en la fertilidad humana. Sin embargo, dado que el mecanismo de acción de ELAHERE lleva a la alteración de los microtúbulos y a la muerte de las células que se dividen rápidamente, existe la posibilidad de que se produzcan efectos en la fertilidad relacionados con el fármaco.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial (E 260)
Acetato de sodio (E 262)
Sacarosa
Polisorbato 20 (E 432)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

ELAHERE es incompatible con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para perfusión. Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

5 años

Solución diluida

Después de la dilución se ha demostrado estabilidad química y física entre 1 mg/ml y 2 mg/ml durante 8 horas entre 15 °C - 25 °C o durante 24 horas entre 2 °C – 8 °C seguido de 8 horas entre 15 °C - 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, se debe utilizar el medicamento inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en posición vertical en nevera (entre 2 °C - 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I con tapón de caucho de butilo y precinto de aluminio con cápsula abatible de polipropileno de color azul oscuro, que contiene 20 ml de concentrado para solución.

Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ELAHERE es un medicamento citotóxico. Se deben seguir los procedimientos especiales de manipulación y eliminación aplicables.

Preparación

- Calcular la dosis (mg) (basada en el PCIA de la paciente), el volumen total (ml) de solución requerido y el número de viales de ELAHERE necesarios (ver sección 4.2). Se necesitará más de un vial para una dosis completa.
- Sacar los viales de ELAHERE de la nevera y dejar que se atemperen a temperatura ambiente.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas y cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. ELAHERE es una solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente.
- No se debe utilizar el medicamento si la solución presenta un cambio de color o está turbia, o si hay partículas extrañas.
- Mover suavemente e inspeccionar cada vial antes de extraer el volumen de dosis calculado de ELAHERE para su posterior dilución. No agitar el vial.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer el volumen de dosis calculado de ELAHERE para su posterior dilución.
- ELAHERE no contiene conservantes y es únicamente para una sola dosis. Eliminar la solución no utilizada que quede en el vial.

Dilución

- ELAHERE se debe diluir antes de la administración con glucosa al 5% hasta una concentración final de 1 mg/ml a 2 mg/ml.
- ELAHERE no es compatible con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para perfusión. ELAHERE no debe mezclarse con ningún otro medicamento o líquido intravenoso.
- Determinar el volumen de glucosa al 5 % necesario para alcanzar la concentración final de principio activo diluido. Retirar el exceso de glucosa al 5 % de una bolsa intravenosa precargada o añadir el volumen calculado de glucosa al 5 % a una bolsa intravenosa estéril vacía. A continuación, añadir el volumen de dosis calculado de ELAHERE a la bolsa intravenosa.
- Mezclar suavemente la solución diluida invirtiendo lentamente la bolsa varias veces para asegurar una mezcla uniforme. No agitar.
- Si la solución para perfusión diluida no se utiliza inmediatamente, conservar la solución de acuerdo con la sección 6.3. Si se refrigera, dejar que la bolsa de perfusión alcance la temperatura ambiente antes de la administración. Después de la refrigeración, administrar las soluciones para perfusión diluidas en un plazo de 8 horas (incluido el tiempo de perfusión).
- No congelar la solución para perfusión preparada.

Administración

- Inspeccionar visualmente la bolsa de perfusión intravenosa de ELAHERE en busca de partículas y cambio de color antes de la administración.
- Administrar la premedicación antes de la administración de ELAHERE (ver sección 4.2).
- Administrar ELAHERE únicamente mediante perfusión intravenosa, utilizando un filtro en línea de polietilensulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm. No sustituir por otros materiales de membrana.
- Se debe evitar el uso de dispositivos de administración que contengan di-2-etilhexil ftalato (DEHP).
- Administrar la dosis inicial mediante perfusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/min. Si al cabo de 30 minutos a 1 mg/min se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede aumentar a

- 3 mg/min. Si al cabo de 30 minutos a 3 mg/min se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 5 mg/min.
- Si no se producen reacciones relacionadas con la perfusión con la dosis anterior, las perfusiones posteriores se deben iniciar a la velocidad máxima tolerada y se pueden aumentar hasta una velocidad máxima de perfusión de 5 mg/min, según se tolere.
 - Tras la perfusión, irrigar la vía intravenosa con glucosa al 5 % para asegurar la administración de la dosis completa. No utilizar ningún otro líquido intravenoso para la irrigación.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1866/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)
BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA
LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y
USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON
LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL
MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
Biberach An Der Riß, Baden-Württemberg, 88397, Alemania

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ELAHERE 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
mirvetuximab soravtansina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 5 mg de mirvetuximab soravtansina. Un vial contiene 100 mg de mirvetuximab soravtansina en 20 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial (E 260), acetato de sodio (E 262), sacarosa, polisorbato 20 (E 432), agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
100 mg/20 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa después de la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1866/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ELAHERE 5 mg/ml concentrado estéril
mirvetuximab soravtansina
Vía IV tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV tras la dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/20 ml

6. OTROS

Citotóxico

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

ELAHERE 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión mirvetuximab soravtansina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ELAHERE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren ELAHERE
3. Cómo le administrarán ELAHERE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ELAHERE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ELAHERE y para qué se utiliza

Qué es ELAHERE

ELAHERE es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo mirvetuximab soravtansina.

ELAHERE se utiliza para tratar a mujeres adultas con cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio (uno de los dos conductos largos y delgados que conectan los ovarios con el útero) o cáncer peritoneal primario (cáncer que se forma en el tejido que recubre la pared abdominal y cubre los órganos del abdomen, y que no se ha extendido allí desde otra parte del cuerpo). Se utiliza en pacientes cuyas células cancerosas tienen una proteína en la superficie conocida como receptor de folato alfa (FR α), y que previamente no han respondido o ya no responden al tratamiento con quimioterapia basada en platino, y que ya han recibido de uno a tres tratamientos previos.

Cómo actúa ELAHERE

El principio activo de ELAHERE, mirvetuximab soravtansina, está compuesto por un anticuerpo monoclonal que se une a un medicamento para el cáncer. El anticuerpo monoclonal es una proteína que reconoce y se une a la proteína FR α de las células cancerosas. Cuando esto ocurre, mirvetuximab soravtansina se introduce en la célula cancerosa y libera el medicamento para el cáncer DM4. DM4 frena entonces el proceso normal de crecimiento de las células cancerosas. Esto puede ayudar a destruir las células cancerosas y detener la extensión de la enfermedad.

Su médico se asegurará de que se ha sometido a una prueba que confirma que reúne los requisitos para recibir ELAHERE. Esta prueba se realiza en tejido de su tumor. Si dispone de tejido de una intervención quirúrgica o biopsia anterior, se podrá analizar este tejido conservado. Si no dispone de tejido conservado, esta prueba requerirá una biopsia del tumor.

Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre cómo funciona ELAHERE o por qué le han recetado este medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren ELAHERE

No debe recibir ELAHERE

- si es alérgica a mirvetuximab soravtansina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Antes de que le administren ELAHERE, consulte a su médico o enfermero si:

- tiene problemas de visión u oculares que requieren tratamiento activo o seguimiento;
- tiene daño en los nervios en brazos y piernas; los síntomas pueden incluir entumecimiento, hormigueo o debilidad;
- está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. ELAHERE puede dañar al feto si se toma durante el embarazo.

Acuda inmediatamente a urgencias si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves (ver sección 4) durante el tratamiento:

- **Problemas oculares.** ELAHERE puede causar problemas oculares graves, como pérdida de visión, daño en la córnea (la capa transparente de la parte anterior del ojo; queratopatía), ojos secos, sensibilidad anormal de los ojos a la luz (fotofobia) o dolor de ojos. Acudirá a un oftalmólogo antes de iniciar el tratamiento. Es importante que informe de cualquier problema ocular nuevo o que empeore antes del inicio de cada ciclo de tratamiento. Se recomienda utilizar gotas para hidratar los ojos durante el tratamiento. Si presenta determinados efectos adversos que afectan a los ojos, su médico puede recomendarle colirios adicionales que contengan corticoesteroides. No debe utilizar lentes de contacto durante el tratamiento con ELAHERE a menos que se lo indique un profesional sanitario. Para más información, ver Cuidados oculares en la sección 3.
- **Inflamación de los pulmones.** Se pueden producir cicatrices pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial) graves y potencialmente mortales, incluida la inflamación de los pulmones en las pacientes tratadas con ELAHERE. Su médico le supervisará para detectar signos de inflamación pulmonar. Informe a su médico si presenta tos, sibilancias, dolor de pecho o dificultad para respirar.
- **Daño en los nervios en brazos y piernas.** El daño en los nervios en brazos y piernas puede ser grave e intenso, y puede ocurrir al recibir tratamiento con ELAHERE. Su médico le supervisará para detectar signos de daño en los nervios. Informe a su médico si presenta síntomas de daño en los nervios como entumecimiento, hormigueo, pinchazos (parestesia), quemazón, dolor, debilidad muscular y distorsión del sentido del tacto (disestesia) en brazos o piernas.
- **Reacciones relacionadas con la perfusión.** Se han producido reacciones relacionadas con la perfusión con ELAHERE. Para minimizar el riesgo de estas reacciones, su médico le administrará algunos medicamentos, ver Medicamentos administrados antes de la perfusión en la sección 3. En caso de reacciones graves, su médico interrumpirá inmediatamente la perfusión y le administrará un tratamiento de apoyo.

Si experimenta alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente, su médico puede suspender/reducir la dosis hasta que los síntomas remitan o, en los casos más graves, puede interrumpirle el tratamiento de forma definitiva.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo.

Otros medicamentos y ELAHERE

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos sujetos a prescripción médica o sin receta, las

vitaminas y los suplementos a base de plantas. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de ELAHERE. Asimismo, ELAHERE puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de ELAHERE al aumentar la cantidad de ELAHERE en la sangre. Estos medicamentos incluyen:

- ceritinib (medicamento para el cáncer para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas)
- claritromicina (antibiótico para el tratamiento de infecciones bacterianas)
- cobicistat, ritonavir (medicamentos antivirales para tratar el VIH/SIDA)
- idelalisib (medicamento para el cáncer para el tratamiento de determinados cánceres de la sangre)
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos antifúngicos para tratar las infecciones fúngicas)
- nefazodona (antidepresivo)
- telitromicina (antibiótico para tratar la neumonía adquirida en la comunidad)

Anticonceptivos

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 7 meses después de la última dosis de ELAHERE.

Embarazo

ELAHERE podría dañar al feto si se toma durante el embarazo porque contiene un componente que puede dañar los genes y las células que están creciendo rápidamente. Por lo tanto, no se recomienda utilizar ELAHERE durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con ELAHERE o en los 7 meses siguientes a la interrupción del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

Si puede quedarse embarazada, se le pedirá que se haga una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con ELAHERE.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento ni durante 1 mes después de la última dosis. ELAHERE puede pasar a la leche materna.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con ELAHERE y no hay datos relativos al efecto del medicamento en la fertilidad. Sin embargo, debido a la forma en que actúa el medicamento, es posible que se produzcan problemas de fertilidad al tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

ELAHERE puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si presenta visión borrosa, daño en un nervio que causa dolor, entumecimiento o debilidad en manos, brazos o pies, fatiga o mareos, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que los síntomas hayan mejorado por completo.

ELAHERE contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

ELAHERE contiene polisorbato

Este medicamento contiene 2,11 mg de polisorbato 20 en cada vial. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo le administrarán ELAHERE

Un médico o enfermero con experiencia en el uso de medicamentos para el cáncer le administrará ELAHERE.

Su médico calculará la dosis en función de su peso corporal. Recibirá ELAHERE mediante perfusión (goteo) en una vena (vía intravenosa) durante un periodo de 2 a 4 horas, una vez cada 3 semanas (esto se conoce como un ciclo de tratamiento de 21 días).

Su médico decidirá cuántos ciclos necesita.

Medicamentos que se administran antes de la perfusión

Su médico le administrará los siguientes medicamentos unos 30 minutos antes de cada perfusión:

- corticoesteroides (como dexametasona) para prevenir la inflamación
- antihistamínicos (como difenhidramina) para prevenir las reacciones alérgicas
- antipiréticos (como paracetamol) para bajar la fiebre

También se le pueden administrar corticoesteroides el día anterior a la perfusión si ha tenido anteriormente reacciones relacionadas con la perfusión.

Su médico también le administrará un medicamento para reducir las náuseas y los vómitos antes de cada dosis y después en caso necesario.

Cuidados oculares

Un oftalmólogo examinará sus ojos antes de iniciar el tratamiento con ELAHERE.

- Antes de cada ciclo de tratamiento, es importante que informe a su médico u oftalmólogo si tiene algún problema ocular nuevo o que esté empeorando. Si presenta problemas oculares moderados o graves durante el tratamiento, su médico podría reducirle la dosis de su tratamiento hasta que los problemas mejoren.
- Su médico puede ajustar, retirar o interrumpir definitivamente el tratamiento con ELAHERE si los signos y síntomas revelan cualquier empeoramiento de los problemas en sus ojos.

Lentes de contacto

- No utilice lentes de contacto durante el tratamiento con ELAHERE, a menos que se lo indique su médico u oftalmólogo.

Colirios

- Se le recomienda utilizar colirios lubricantes cuando sea necesario durante todo el tratamiento con ELAHERE.
- Si presenta efectos adversos oculares moderados o graves, su médico puede recomendarle que utilice colirios de corticoesteroides tópicos.
- Es importante que siga las indicaciones de su médico sobre cuándo utilizar los colirios de corticoesteroides y que espere al menos 15 minutos después de usar los colirios de corticoesteroides tópicos antes de usar los colirios lubricantes.

Cambios en su dosis si presenta efectos adversos

Su médico le ajustará la dosis de ELAHERE si presenta algún efecto adverso (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

Si le administran más ELAHERE del que debe

Dado que la perfusión se la administra su médico o enfermero especialista, es poco probable que se produzca una sobredosis. Si recibe inadvertidamente demasiado medicamento, su médico tomará las medidas oportunas para vigilarle y asistirle.

Si olvidó una dosis de ELAHERE

Si olvida o no acude a su cita, llame a su médico o a su centro de tratamiento para concertar otra cita lo antes posible. No espere hasta la siguiente visita programada. Para que el tratamiento sea totalmente eficaz, es muy importante no olvidar ninguna dosis a menos que se lo recomiende su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ELAHERE

No debe interrumpir el tratamiento sin consultar antes con su médico.

El tratamiento con ELAHERE suele requerir varios ciclos de tratamiento. El número de perfusiones que reciba dependerá de cómo esté respondiendo su cáncer al tratamiento. Por lo tanto, debe seguir recibiendo ELAHERE aunque vea que sus síntomas mejoran y hasta que su médico decida que debe dejar de recibir ELAHERE.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se han comunicado los siguientes efectos adversos con este medicamento.

Informe a su médico o enfermero inmediatamente o acuda a urgencias si presenta alguno de los siguientes efectos adversos durante o después del tratamiento:

- **Problemas oculares** (muy frecuentes, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): los signos o síntomas pueden incluir daño en la córnea, la capa transparente del ojo (queratopatía), opacidad del cristalino (cataratas), visión borrosa, sensibilidad a la luz (fotofobia), dolor de ojo y ojo seco.
- **Inflamación de los pulmones** (muy frecuentes, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): los signos o síntomas pueden incluir dificultad para respirar, tos, niveles bajos de oxígeno que producen confusión, inquietud, frecuencia cardíaca rápida, piel azulada o cicatrices en los pulmones que se detectarían en una radiografía.
- **Daño en nervios en brazos y piernas** (muy frecuentes, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): los signos y síntomas del daño en nervios pueden incluir sensación de pinchazos, hormigueo o sensación de quemazón, dolor debido al daño en el nervio, debilidad muscular y sentido del tacto desagradable y anormal, sobre todo en brazos o piernas.
- **Reacciones relacionadas con la perfusión/hipersensibilidad** (frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir tensión arterial baja, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, aturdimiento, dificultad para respirar, sibilancias, erupción cutánea, sofocos, hinchazón de la cara o alrededor del ojo, estornudos, picor y dolor muscular o articular.

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infección del tracto urinario, ITU (infección de las partes del organismo que recogen y expulsan la orina)
- recuento bajo de glóbulos rojos, lo que puede producir cansancio y palidez de la piel (anemia)
- recuento bajo de plaquetas, lo que puede producir sangrados y moratones (trombocitopenia)
- pérdida de apetito
- niveles bajos de magnesio en sangre; los síntomas incluyen náuseas, debilidad, espasmos, calambres o latido cardíaco irregular (hipomagnesemia)
- dolor de cabeza
- hinchazón de estómago (distensión abdominal)
- dolor de estómago (dolor abdominal)

- diarrea
- estreñimiento
- ganas de vomitar (náuseas)
- vómitos
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- cansancio
- análisis de sangre que muestran un aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en sangre, lo que indica problemas de hígado

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones (neutropenia)
- niveles bajos de potasio en sangre, lo que puede producir debilidad, calambres musculares, hormigueo y alteraciones del ritmo cardíaco (hipocalcemia)
- deshidratación
- dificultad para conciliar y mantener el sueño, y mala calidad del sueño (insomnio)
- alteración del gusto (disgeusia)
- sensación de mareo
- tensión arterial alta (hipertensión)
- acumulación de líquido en el abdomen (ascitis)
- enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hasta el tubo digestivo (enfermedad por reflujo gastroesofágico)
- inflamación de la mucosa bucal (estomatitis)
- indigestión (dispepsia)
- niveles altos de bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), lo que puede producir coloración amarillenta de la piel o los ojos
- picor (prurito)
- dolor muscular (mialgia)
- dolor de espalda
- dolor en brazos, manos, piernas y pies
- espasmos musculares
- análisis de sangre que muestran un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamiltransferasa (GGT) en sangre, lo que indica problemas de hígado
- pérdida de peso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ELAHERE

ELAHERE será conservado por el médico y el farmacéutico en el hospital o en el centro.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar los viales en posición vertical en nevera (entre 2 °C - 8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Si la solución para perfusión diluida no se utiliza inmediatamente, conservarla a temperatura ambiente (entre 15 °C - 25 °C) durante un máximo de 8 horas (incluido el tiempo de perfusión), o en la nevera (entre 2 °C - 8 °C) durante un máximo de 24 horas seguido de temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) durante un máximo de 8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión).

No utilice este medicamento si observa que la solución está turbia o presenta un cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. El farmacéutico del hospital se deshará de los medicamentos que ya no necesite. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ELAHERE

- El principio activo es mirvetuximab soravtansina.
- Los demás componentes son ácido acético glacial (E 260), acetato de sodio (E 262), sacarosa, polisorbato 20 (E 432) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es una solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente. Se presenta en un vial de vidrio con tapón de caucho, precinto de aluminio y cápsula abatible de color azul oscuro.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Para solicitar una copia de este prospecto en <braille>, <tamaño de letra grande> o escucharlo en <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

ELAHERE es un medicamento citotóxico. Se deben seguir los procedimientos especiales de manipulación y eliminación aplicables.

Preparación

- Calcular la dosis (mg) (basada en el peso corporal ideal ajustado [PCIA] de la paciente), el volumen total (ml) de solución requerido y el número de viales de ELAHERE necesarios. Se necesitará más de un vial para una dosis completa.
- Sacar los viales de ELAHERE de la nevera y dejar que se atemperen a temperatura ambiente.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas y cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. ELAHERE es una solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente.
- No se debe utilizar el medicamento si la solución presenta un cambio de color o está turbia, o si hay partículas extrañas.
- Mover suavemente e inspeccionar cada vial antes de extraer el volumen de dosis calculado de ELAHERE para su posterior dilución. No agitar el vial.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer el volumen de dosis calculado de ELAHERE para su posterior dilución.
- ELAHERE no contiene conservantes y es únicamente para una sola dosis. Eliminar la solución no utilizada que quede en el vial.

Dilución

- ELAHERE se debe diluir antes de la administración con glucosa al 5% hasta una concentración final de 1 mg/ml a 2 mg/ml.
- ELAHERE no es compatible con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para perfusión. ELAHERE no debe mezclarse con ningún otro medicamento o líquido intravenoso.
- Determinar el volumen de glucosa al 5 % necesario para alcanzar la concentración final de principio activo diluido. Retirar el exceso de glucosa al 5 % de una bolsa intravenosa precargada o añadir el volumen calculado de glucosa al 5 % a una bolsa intravenosa estéril vacía. A continuación, añadir el volumen de dosis calculado de ELAHERE a la bolsa intravenosa.
- Mezclar suavemente la solución diluida invirtiendo lentamente la bolsa varias veces para asegurar una mezcla uniforme. No agitar.
- Tras la dilución se ha demostrado estabilidad química y física entre 1 mg/ml y 2 mg/ml durante 8 horas entre 15 °C – 25 °C o 24 horas entre 2 °C – 8 °C y posteriormente 8 horas entre 15 °C – 25 °C.
- Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, se debe utilizar el medicamento inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.
- Si la solución para perfusión diluida no se utiliza inmediatamente, conservar la solución de acuerdo con la sección 6.3 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Si se refrigera, dejar que la bolsa de perfusión alcance la temperatura ambiente antes de la administración. Después de la refrigeración, administrar las soluciones para perfusión diluidas en un plazo de 8 horas (incluido el tiempo de perfusión).
- No congelar la solución para perfusión preparada.

Administración

- Inspeccionar visualmente la bolsa de perfusión intravenosa de ELAHERE en busca de partículas y cambio de color antes de la administración.
- Administrar la premedicación antes de la administración de ELAHERE (ver sección 4.2).
- Administrar ELAHERE únicamente mediante perfusión intravenosa, utilizando un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm. No sustituir por otros materiales de membrana.

- Se debe evitar el uso de dispositivos de administración que contengan di-2-etilhexil ftalato (DEHP).
- Administrar la dosis inicial mediante perfusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/min. Si al cabo de 30 minutos a 1 mg/min se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 3 mg/min. Si al cabo de 30 minutos a 3 mg/min se tolera bien, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 5 mg/min.
- Si no se producen reacciones relacionadas con la perfusión con la dosis anterior, las perfusiones posteriores se deben iniciar a la velocidad máxima tolerada y se pueden aumentar hasta una velocidad máxima de perfusión de 5 mg/min, según se tolere.
- Tras la perfusión, irrigar la vía intravenosa con glucosa al 5 % para asegurar la administración de la dosis completa. No utilizar ningún otro líquido intravenoso para la irrigación.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.