

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELAHERE 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di mirvetuximab soravtansine. Un flaconcino contiene 100 mg di mirvetuximab soravtansine in 20 mL.

Mirvetuximab soravtansine è un coniugato anticorpo-farmaco (*antibody-drug conjugate*, ADC) diretto contro il recettore α dei folati (FR α). L'ADC è costituito da un anticorpo monoclonale anti-FR α del sottotipo IgG1, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese e legato tramite un linker clivabile (acido butanoico, 4-(2-piridinilditio)-2-solfo-1-(2,5-diosso-1-pirrolidinil) estere) a un maitansinoide DM4, un agente anti-tubulina. Mirvetuximab soravtansine contiene in media 3,4 molecole payload di DM4 legate all'anticorpo anti-FR α .

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 2,11 mg di polisorbato 20 per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione incolore, da limpida a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ELAHERE in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio, cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, positivo al recettore alfa dei folati (FR α), platino-resistente, sieroso di alto grado, che hanno ricevuto da uno a tre precedenti regimi di trattamento sistemico (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ELAHERE deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Selezione delle pazienti

Le pazienti eleggibili devono avere uno stato tumorale di FR α definito come $\geq 75\%$ di cellule tumorali vitali che mostrano una colorazione di membrana moderata (2+) e/o intensa (3+) mediante immunohistochimica (*immunohistochemistry*, ICH), valutata mediante un dispositivo medico

diagnostico *in vitro* (IVD) dotato di marcatura CE con corrispondente destinazione d'uso. Se non è disponibile un IVD dotato di marcatura CE, deve essere usato un test alternativo validato.

Posologia

La dose raccomandata di ELAHERE è 6 mg/kg di peso corporeo ideale adattato (*adjusted ideal body weight*, AIBW), somministrata una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni) come infusione endovenosa, fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. La dose basata sull'AIBW riduce la variabilità dell'esposizione per le pazienti sottopeso o sovrappeso.

La dose totale di ELAHERE è calcolata in base all'AIBW di ciascuna paziente, mediante la formula seguente:

$$\text{AIBW} = \text{peso corporeo ideale (IBW [kg])} + 0,4 * (\text{peso effettivo [kg]} - \text{IBW})$$

$$\text{IBW per la donna [kg]} = 0,9 * \text{altezza [cm]} - 92$$

Per una paziente di 165 cm di altezza e 80 kg di peso

Calcolare innanzitutto l'IBW:	$\text{IBW} = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Calcolare poi l'AIBW:	$\text{AIBW} = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedicazione

Premedicazione per reazioni correlate a infusione (infusion-related reactions, IRR), nausea e vomito

Prima di ogni infusione di ELAHERE, somministrare la premedicazione indicata nella tabella 1 al fine di ridurre l'incidenza e la severità di IRR, nausea e vomito.

Tabella 1: Premedicazione prima di ogni infusione di ELAHERE

Premedicazione	Via di somministrazione	Esempi (o equivalente)	Tempo di somministrazione prima dell'infusione di ELAHERE
Corticosteroide	endovenosa	desametasone 10 mg	almeno 30 minuti prima
Antistaminico	orale o endovenosa	difenidramina da 25 mg a 50 mg	
Antipiretico	orale o endovenosa	acetaminofene o paracetamolo da 325 mg a 650 mg	
Antiemetico	orale o endovenosa	antagonista del recettore della serotonina 5-HT ₃ o alternative appropriate	prima di ogni dose e dopo la somministrazione di altra premedicazione

Per le pazienti che manifestano nausea e/o vomito, la somministrazione di antiemetici supplementari può essere considerata successivamente, se necessario.

Per le pazienti che manifestano un'IRR di grado ≥ 2 , deve essere considerata una premedicazione supplementare con desametasone 8 mg due volte al giorno (BID) (o equivalente) il giorno prima della somministrazione di ELAHERE.

Esame oftalmologico e premedicazione

Esame oftalmologico: un esame oftalmologico comprendente acuità visiva ed esame con lampada a fessura deve essere effettuato prima di iniziare il trattamento con ELAHERE e, se una paziente sviluppa qualsiasi nuovo sintomo oculare o presenta un peggioramento dei sintomi oculari, prima della

dose successiva. Nelle pazienti con reazioni avverse oculari di grado ≥ 2 devono essere effettuati esami oftalmologici supplementari almeno a cicli alterni e come clinicamente indicato, fino alla risoluzione o al ritorno al basale.

Steroidi oftalmici per uso topico: per le pazienti in cui si riscontrano segni di reazioni avverse corneali di grado ≥ 2 (cheratopatia) all'esame con lampada a fessura, una profilassi secondaria con steroidi oftalmici per uso topico è raccomandata per i cicli successivi di ELAHERE, a meno che l'oftalmologo della paziente non ritenga che i rischi superino i benefici di tale terapia.

- Le pazienti devono essere istruite ad utilizzare un collirio steroideo il giorno dell'infusione e per i successivi 7 giorni di ogni ciclo seguente di ELAHERE (vedere tabella 3).
- Le pazienti devono essere istruite ad attendere almeno 15 minuti dopo la somministrazione di steroidi oftalmici per uso topico prima di instillare il collirio lubrificante.

Durante il trattamento con steroidi oftalmici per uso topico, la misurazione della pressione intraoculare e l'esame con lampada a fessura devono essere eseguiti con regolarità.

Collirio lubrificante: si raccomanda di istruire le pazienti ad usare collirio lubrificante per tutta la durata del trattamento con ELAHERE.

Modifiche della dose

Prima dell'inizio di ogni ciclo, la paziente deve essere avvisata di riferire al medico curante o a un soggetto qualificato l'insorgenza di qualsiasi nuovo sintomo o il peggioramento di sintomi esistenti.

Nelle pazienti che manifestano nuova insorgenza o peggioramento di sintomi oculari, un esame oftalmologico deve essere eseguito prima della somministrazione. Il medico curante deve rivedere il referto dell'esame oftalmologico della paziente prima della somministrazione e determinare la dose di ELAHERE in base alla severità dei risultati nell'occhio più severamente colpito.

La tabella 2 e la tabella 3 riportano le riduzioni e le modifiche della dose in caso di reazioni avverse. Lo schema di somministrazione deve essere mantenuto a un intervallo di 3 settimane tra le dosi.

Tabella 2: Schema di riduzione della dose

	Livelli di dose di ELAHERE
Dose iniziale	6 mg/kg di AIBW
Prima riduzione della dose	5 mg/kg di AIBW
Seconda riduzione della dose	4 mg/kg di AIBW*

* Interrompere definitivamente nelle pazienti che non riescono a tollerare 4 mg/kg di AIBW.

Tabella 3: Modifiche della dose in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Severità della reazione avversa*	Modifica della dose
Cheratite/cheratopatia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).	Cheratite/cheratopatia superficiale non confluyente	Monitorare
	Cheratite/cheratopatia superficiale confluyente, difetto epiteliale della cornea o perdita di 3 o più linee della acuità visiva migliore corretta	Sospendere la dose fino al miglioramento a cheratite/cheratopatia superficiale non confluyente o superiore o alla risoluzione, poi mantenere lo stesso livello di dose. Considerare una riduzione della dose per le pazienti con cheratite/cheratopatia confluyente ricorrente nonostante la migliore terapia di supporto o nelle pazienti con tossicità oculare di durata superiore a 14 giorni.
	Ulcera corneale o opacità dello stroma o acuità visiva a distanza migliore corretta di 6/60 o peggiore	Sospendere la dose fino al miglioramento a cheratite/cheratopatia superficiale non confluyente o migliore o alla risoluzione, poi ridurre di un livello di dose.
	Perforazione della cornea	Interrompere definitivamente
Polmonite (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).	Grado 1	Monitorare
	Grado 2	Sospendere la dose fino a grado 1 o inferiore, poi mantenere lo stesso livello di dose o considerare una riduzione della dose in caso di recidiva, durata superiore a 28 giorni o a discrezione del medico.
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente
Neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).	Grado 2	Sospendere la dose fino a grado 1 o inferiore, poi ridurre di un livello di dose.
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente
Reazioni correlate a infusione/ipersensibilità (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).	Grado 1	Mantenere la velocità di infusione
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere l'infusione e somministrare un trattamento di supporto. • Dopo la risoluzione dei sintomi, riprendere l'infusione al 50% della velocità precedente e, se non compaiono ulteriori sintomi, aumentare la velocità come appropriato fino al completamento dell'infusione. • Somministrare una premedicazione supplementare con desametasone 8 mg per via orale BID il giorno prima dell'infusione (o equivalente locale) per i cicli futuri.

Reazione avversa	Severità della reazione avversa *	Modifica della dose
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere immediatamente l'infusione e somministrare un trattamento di supporto. • Avvisare la paziente di richiedere un trattamento di emergenza e informare immediatamente il proprio operatore sanitario se sintomi correlati all'infusione si ripresentano dopo la dimissione dal reparto infusionale. • Interrompere definitivamente
Ematologiche (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o 4	Sospendere la dose fino a grado 1 o inferiore, poi riprendere a un livello di dose inferiore.
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3	Sospendere la dose fino a grado 1 o inferiore, poi riprendere a un livello di dose inferiore.
	Grado 4	Interrompere definitivamente

*: Se non diversamente specificato, Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE) versione 5.0

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ELAHERE nella popolazione pediatrica per il trattamento del cancro epiteliale dell'ovaio, del cancro della tuba di Falloppio o del cancro peritoneale primitivo (vedere paragrafo 5.1).

Anziani

Non è raccomandato un adeguamento della dose di ELAHERE nelle pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato un adeguamento della dose di ELAHERE per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina [CLcr] da 30 a < 90 mL/min). ELAHERE non è stato valutato nelle pazienti con compromissione renale severa (CLcr da 15 a < 30 mL/min) o nefropatia allo stadio terminale e non è possibile determinare la potenziale necessità di un adeguamento della dose in queste pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose per le pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $>$ ULN o bilirubina totale da > 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi livello di AST) (vedere paragrafo 5.2).

ELAHERE deve essere evitato nelle pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale $>$ 1,5 volte l'ULN con qualsiasi livello di AST).

Modo di somministrazione

ELAHERE deve essere somministrato per infusione endovenosa a una velocità di 1 mg/min. Se ben tollerata dopo 30 minuti, la velocità di infusione può essere aumentata a 3 mg/min. Se ben tollerata dopo 30 minuti a 3 mg/min, la velocità di infusione può essere aumentata a 5 mg/min.

Per le incompatibilità, vedere paragrafo 6.2.

ELAHERE richiede diluizione con glucosio al 5% per infusione endovenosa. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

ELAHERE deve essere somministrato esclusivamente come infusione endovenosa, utilizzando un filtro in linea in polietereolfone (PES) da 0,2 o 0,22 µm (vedere Procedure particolari per la manipolazione e lo smaltimento al paragrafo 6.6).

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene un componente citotossico legato in modo covalente all'anticorpo monoclonale (vedere Procedure particolari per la manipolazione e lo smaltimento al paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Patologie oculari

Mirvetuximab soravtansine può causare reazioni avverse oculari severe, inclusi compromissione della visione (prevalentemente visione annebbiata), cheratopatia (disturbi corneali), occhio secco, fotofobia e dolore oculare (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Prima di iniziare il trattamento con mirvetuximab soravtansine, le pazienti devono essere inviate a un oftalmologo per un esame oftalmologico.

Prima dell'inizio di ogni ciclo, la paziente deve essere avvisata di riferire al medico curante o a un soggetto qualificato l'insorgenza di qualsiasi nuovo sintomo oculare o il peggioramento di sintomi oculari esistenti.

Se si sviluppano sintomi oculari, deve essere effettuato un esame oftalmologico, il referto oftalmologico della paziente deve essere rivisto e la dose di mirvetuximab soravtansine può essere modificata in base alla severità dei risultati (vedere paragrafo 4.2).

Durante il trattamento con mirvetuximab soravtansine è raccomandato l'uso di un collirio lubrificante. Nelle pazienti che sviluppano reazioni avverse corneali di grado ≥ 2 , è raccomandato l'impiego di steroidi oftalmici per uso topico per i cicli successivi di mirvetuximab soravtansine (vedere paragrafo 4.2).

Il medico deve monitorare le pazienti per rilevare eventuale tossicità oculare e sospendere, ridurre o interrompere definitivamente mirvetuximab soravtansine in base alla severità e alla persistenza delle reazioni avverse oculari (vedere paragrafo 4.2).

Le pazienti devono essere avvisate di evitare l'uso di lenti a contatto durante il trattamento con mirvetuximab soravtansine, se non diversamente indicato da un operatore sanitario.

Polmonite

Malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) severa, potenzialmente fatale o fatale, inclusa la polmonite, può verificarsi nelle pazienti trattate con mirvetuximab soravtansine (vedere paragrafo 4.8).

Le pazienti devono essere monitorate per rilevare segni e sintomi polmonari di polmonite, che possono comprendere ipossia, tosse, dispnea o infiltrati interstiziali agli esami radiologici. Le cause infettive, neoplastiche e di altra natura di tali sintomi devono essere escluse mediante esami diagnostici appropriati.

Il trattamento con mirvetuximab soravtansine deve essere sospeso nelle pazienti che sviluppano polmonite di grado 2 persistente o ricorrente fino alla risoluzione dei sintomi a grado ≤ 1 e deve essere considerata una riduzione della dose. Mirvetuximab soravtansine deve essere interrotto definitivamente in tutte le pazienti con polmonite di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2). Le pazienti asintomatiche possono continuare la somministrazione di mirvetuximab soravtansine con un attento monitoraggio.

Neuropatia periferica

Neuropatia periferica si è verificata con mirvetuximab soravtansine, incluse reazioni di grado ≥ 3 (vedere paragrafo 4.8)

Le pazienti devono essere monitorate per rilevare segni e sintomi di neuropatia, quali parestesia, formicolio o sensazione di bruciore, dolore neuropatico, debolezza muscolare o disestesia. Per le pazienti che manifestano nuova insorgenza o peggioramento di neuropatia periferica, la dose di mirvetuximab soravtansine deve essere sospesa, ridotta o definitivamente interrotta sulla base della severità della neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità embriofetale

In base al suo meccanismo d'azione, mirvetuximab soravtansine può causare danno embriofetale se somministrato a una paziente in gravidanza, perché contiene un composto genotossico (DM4) e ha un effetto sulle cellule in divisione attiva.

Le pazienti in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con mirvetuximab soravtansine e per 7 mesi dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,11 mg di polisorbato 20 per flaconcino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacologica con ELAHERE.

DM4 è un substrato del CYP3A4. L'uso concomitante di ELAHERE con inibitori forti del CYP3A4 può aumentare l'esposizione a DM4 non coniugato (vedere paragrafo 5.2), con possibile aumento del rischio di reazioni avverse a ELAHERE (vedere paragrafo 4.8). Se l'uso concomitante con inibitori forti del CYP3A4 (ad esempio, ceritinib, claritromicina, cobicistat, idelalisib, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, posaconazolo, ritonavir, telitromicina, voriconazolo) non può essere evitato, le pazienti devono essere attentamente monitorate per rilevare possibili reazioni avverse. Gli

induttori forti del CYP3A4 (ad es. fenitoina, rifampicina, carbamazepina) possono ridurre l'esposizione a DM4 non coniugato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Lo stato di gravidanza delle pazienti in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con mirvetuximab soravtansine.

Le pazienti in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con mirvetuximab soravtansine e per 7 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

In base al suo meccanismo d'azione, mirvetuximab soravtansine può causare danno embriofetale se somministrato ad una paziente in gravidanza, perché contiene un composto genotossico (DM4) e ha un effetto sulle cellule in divisione attiva (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). È noto che l'immunoglobulina G (IgG) umana attraversa la barriera placentare; pertanto, mirvetuximab soravtansine può essere trasmesso dalla paziente in gravidanza al feto in via di sviluppo. Non sono disponibili dati negli esseri umani riguardo l'uso di mirvetuximab soravtansine in pazienti in gravidanza, per determinare un rischio associato al farmaco. Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva né dello sviluppo sugli animali con mirvetuximab soravtansine.

La somministrazione di ELAHERE in pazienti in gravidanza non è raccomandata e le pazienti devono essere informate dei potenziali rischi per il feto se iniziano o desiderano iniziare una gravidanza. Le pazienti che iniziano una gravidanza devono contattare immediatamente il medico. Se una paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con ELAHERE o nei 7 mesi successivi all'ultima dose, è raccomandato un attento monitoraggio.

Allattamento

Non è noto se mirvetuximab soravtansine/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso poiché è noto che l'immunoglobulina G (IgG) umana è escreta nel latte materno. ELAHERE non deve essere usato durante l'allattamento, che può essere intrapreso dopo almeno 1 mese dall'ultima dose.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con mirvetuximab soravtansine o DM4. Non ci sono dati sull'effetto di ELAHERE sulla fertilità umana. Tuttavia, poiché il meccanismo d'azione di ELAHERE determina l'alterazione dei microtubuli e la morte delle cellule in rapida divisione, esiste il rischio di effetti potenziali sulla fertilità correlati al farmaco.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ELAHERE altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se le pazienti manifestano disturbi visivi, neuropatia periferica, stanchezza o capogiro durante il trattamento con mirvetuximab soravtansine, devono essere avvisate di non guidare veicoli e non usare macchinari fino alla conferma della completa risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con mirvetuximab soravtansine sono state visione annebbiata (43%), nausea (41%), diarrea (39%), stanchezza (35%), dolore addominale (30%), cheratopatia (29%), occhio

secco (27%), stipsi (26%), vomito (23%), riduzione dell'appetito (22%), neuropatia periferica (20%), cefalea (19%), astenia (18%), AST aumentata (16%) e artralgia (16%).

Le reazioni avverse gravi più comunemente segnalate sono state polmonite (4%), ostruzione dell'intestino tenue (3%), ostruzione intestinale (3%), versamento della pleura (2%), dolore addominale (2%), disidratazione (1%), stipsi (1%), nausea (1%), ascite (1%) e trombocitopenia (< 1%).

Le reazioni avverse che hanno più comunemente determinato una riduzione o un rinvio della dose sono state visione annebbiata (17%), cheratopatia (10%), occhio secco (5%), neutropenia (5%), cheratite (4%), cataratta (3%), acuità visiva ridotta (3%), trombocitopenia (3%), neuropatia periferica (3%) e polmonite (3%).

L'interruzione definitiva a causa di una reazione avversa si è verificata nel 12% delle pazienti trattate con mirvetuximab soravtansine; le reazioni più comuni includevano patologie gastrointestinali (4%), patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (3%), patologie del sistema emolinfopoietico (1%), patologie del sistema nervoso (1%) e patologie dell'occhio (1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sui dati aggregati di 4 studi clinici, che comprendevano 682 pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio, cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo (collettivamente denominato cancro epiteliale dell'ovaio [*Epithelial Ovarian Cancer*, EOC]) in trattamento con mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg di AIBW somministrato una volta ogni 3 settimane. La durata mediana del trattamento con mirvetuximab soravtansine è stata di 19,1 settimane (intervallo: da 3 a 132 settimane).

Le frequenze delle reazioni avverse derivate dagli studi clinici si basano sulle frequenze di eventi avversi di tutte le cause per i quali, dopo un'approfondita valutazione, una relazione causale tra il medicinale e l'evento avverso è quanto meno una ragionevole possibilità.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) e molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, ove pertinente, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4: Tabella delle reazioni avverse di tutti i gradi in pazienti trattate con mirvetuximab soravtansine negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia, trombocitopenia
	Comune	Neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto, ipomagnesiemia
	Comune	Ipokaliemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatia periferica ¹ , cefalea
	Comune	Disgeusia, capogiro
Patologie dell'occhio	Molto comune	Cheratopatia ² , cataratta ³ , evento di visione annebbiata ⁴ , fotofobia, dolore oculare, occhio secco ⁵
	Comune	Fastidio oculare ⁶
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Polmonite ⁷ , dispnea, tosse

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, dolore addominale ⁸ , stipsi, distensione dell'addome, vomito, nausea
	Comune	Ascite, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, dispepsia
Patologie epatobiliari	Comune	Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Comune	Mialgia, dolore dorsale, dolore a un arto, spasmi muscolari
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
	Comune	Piressia
Esami diagnostici	Molto comune	Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata
	Comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, peso diminuito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Reazione correlata all'infusione/ipersensibilità ⁹

¹ Il termine raggruppato neuropatia periferica comprende ipoestesia, neuropatia periferica, neurotossicità, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, neuropatia sensitiva periferica e polineuropatia (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

² Il termine raggruppato cheratopatia comprende cisti della cornea, depositi corneali, disturbo corneale, microcisti epiteliali della cornea, difetto epiteliale della cornea, erosione della cornea, opacità corneale, pigmentazione corneale, cheratite, cheratite interstiziale, cheratopatia, deficit di cellule staminali limbal e cheratite puntata (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

³ Il termine raggruppato cataratta comprende cataratta, cataratta corticale e cataratta nucleare (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

⁴ Il termine raggruppato di eventi di visione annebbiata comprende disturbo dell'accomodazione, diplopia, ipermetropia, presbiopia, disturbo della rifrazione, visione offuscata, compromissione della visione, acuità visiva ridotta e mosche volanti nel vitreo (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

⁵ Il termine raggruppato occhio secco comprende occhio secco e lacrimazione diminuita (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

⁶ Il termine raggruppato fastidio oculare comprende irritazione oculare, prurito oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, fastidio oculare (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

⁷ Il termine raggruppato polmonite comprende malattia polmonare interstiziale, polmonite in via di organizzazione, polmonite, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

⁸ Il termine raggruppato dolore addominale comprende fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore e dolore addominale superiore.

⁹ Il termine raggruppato reazione correlata all'infusione/ipersensibilità comprende l'Iipersensibilità SMQ ristretta e rossore, eritema, eritema della palpebra.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie oculari

Reazioni avverse oculari (termini raggruppati) si sono verificate nel 59% delle pazienti con EOC trattate con mirvetuximab soravtansine. L'undici per cento (11%) delle pazienti ha manifestato reazioni avverse oculari di grado 3 e meno dell'1% ha manifestato eventi di grado 4. Le reazioni avverse

oculari di grado ≥ 3 più comuni sono state visione annebbiata e cheratopatia (entrambe nel 5%, termini raggruppati) e cataratta (4%).

Il tempo mediano all'insorgenza della prima reazione avversa oculare è stato di 5,1 settimane (intervallo: da 0,1 a 68,6). Delle pazienti che hanno manifestato eventi oculari, il 53% ha avuto una risoluzione completa (grado 0) e il 38% ha avuto un miglioramento parziale (definito come una riduzione della severità di uno o più gradi rispetto al grado peggiore). All'ultimo follow-up, lo 0,3% (2/682) delle pazienti aveva eventi avversi oculari \geq grado 3 (1 paziente con acuità visiva diminuita di grado 3 e 1 paziente con cataratta di grado 4).

Le reazioni avverse oculari hanno comportato il rinvio della dose nel 24% delle pazienti e riduzioni della dose nel 15% delle pazienti. Le reazioni avverse oculari hanno portato all'interruzione definitiva di mirvetuximab soravtansine nell'1% delle pazienti.

Polmonite

Polmonite (termini raggruppati) si è verificata nel 10% delle pazienti con EOC trattate con mirvetuximab soravtansine, inclusi lo 0,9% (6/682) delle pazienti con eventi di grado 3 e lo 0,2% (1/682) delle pazienti con un evento di grado 4. Due pazienti (0,3%) sono decedute per insufficienza respiratoria. Una paziente (0,2%) è deceduta per insufficienza respiratoria nel contesto di polmonite di grado 1 e metastasi polmonari confermate all'autopsia. Una paziente (0,2%) è deceduta per insufficienza respiratoria di eziologia sconosciuta senza polmonite concomitante.

Il tempo mediano all'insorgenza di polmonite è stato di 18,1 settimane (intervallo da 1,6 a 97,0). La polmonite ha determinato rinvii della dose di mirvetuximab soravtansine nel 3% delle pazienti, riduzioni della dose nell'1% e interruzione definitiva nel 3%.

Neuropatia periferica

Neuropatia periferica (termini raggruppati) si è verificata nel 36% delle pazienti con EOC trattate con mirvetuximab soravtansine negli studi clinici; il 3% delle pazienti ha manifestato neuropatia periferica di grado 3.

Il tempo mediano all'insorgenza di neuropatia periferica è stato di 5,9 settimane (intervallo da 0,1 a 126,7). La neuropatia periferica ha determinato rinvii della dose di mirvetuximab soravtansine nel 2% delle pazienti, riduzioni della dose nel 4% e interruzione definitiva nello 0,7%.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile alcun trattamento/antidoto noto per il sovradosaggio di mirvetuximab soravtansine. In caso di sovradosaggio, le pazienti devono essere attentamente monitorate per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici ed immunomodulatori, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX26

Meccanismo d'azione

Mirvetuximab soravtansine è un coniugato anticorpo-farmaco. L'anticorpo è una IgG1 ingegnerizzata diretta contro il recettore alfa dei folati (FR α). La funzione della porzione di anticorpo è legarsi all'FR α espresso sulla superficie delle cellule del cancro dell'ovaio. Il DM4 è un inibitore dei microtubuli legato all'anticorpo tramite un linker clivabile. Attraverso il legame all'FR α , mirvetuximab soravtansine viene internalizzato con successivo rilascio intracellulare di DM4 tramite clivaggio proteolitico. Il DM4 interrompe la rete microtubulare all'interno della cellula, determinando l'arresto del ciclo cellulare e la morte delle cellule per apoptosi.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Alla dose raccomandata approvata, mirvetuximab soravtansine non ha causato aumenti medi > 10 ms dell'intervallo QTc, sulla base dei risultati dell'analisi concentrazione-QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio IMGN853-0416 (MIRASOL)

L'efficacia e la sicurezza di mirvetuximab soravtansine sono state valutate nello studio IMGN853-0416, uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, con controllo attivo, randomizzato, a due bracci, che ha arruolato pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio, cancro peritoneale primitivo o cancro della tuba di Falloppio platino-resistente, avanzato, sieroso di alto grado, i cui tumori (con tessuto tumorale di archivio) erano FR α -positivi, come determinato dal test FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx ($\geq 75\%$ di cellule tumorali vitali con intensità di colorazione di membrana moderata (2) e/o intensa (3) mediante immunistochemica (ICH)).

Malattia platino-resistente era definita come EOC recidivante entro 6 mesi dall'ultima dose di platino.

Lo studio ha escluso pazienti con malattia primitiva refrattaria al platino, pazienti con ECOG ≥ 2 e pazienti con disturbi corneali attivi o cronici, patologie oculari che richiedono un trattamento continuo, neuropatia periferica di grado ≥ 2 o ILD non infettiva/polmonite.

Le pazienti sono state randomizzate in rapporto 1:1 a ricevere ELAHERE 6 mg/kg di AIBW per via e.v. (N = 227) il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, oppure una delle chemioterapie seguenti (N = 226), come deciso dallo sperimentatore prima della randomizzazione:

- paclitaxel (Pac) 80 mg/m² somministrato una volta alla settimana in un ciclo di 4 settimane;
- doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) 40 mg/m² somministrata ogni quattro settimane;
- topotecan (Topo) 4 mg/m² somministrato i giorni 1, 8 e 15 ogni 4 settimane o per 5 giorni consecutivi a 1,25 mg/m² dai giorni 1-5 di ciascun ciclo di 21 giorni.

La randomizzazione è stata stratificata in base al numero di linee di terapia precedenti (1 vs 2 vs 3) e alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore (chemioterapia IC) (Pac vs PLD vs Topo). Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, decesso, revoca del consenso o tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), sulla base della valutazione dello sperimentatore mediante i criteri RECIST 1.1. Tasso di risposta obiettiva (ORR) e sopravvivenza globale (OS) erano endpoint secondari di efficacia chiave.

In totale sono state randomizzate 453 pazienti. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: da 29 a 88 anni) e le pazienti erano prevalentemente bianche (66%; 12% asiatiche). La maggior parte (80%) delle pazienti aveva cancro dell'ovaio di origine epiteliale; l'11% cancro della tuba di Falloppio, l'8% cancro peritoneale primitivo e tutte (100%) avevano istologia sierosa di alto grado. Circa metà delle pazienti (47%) aveva ricevuto 3 terapie sistemiche precedenti, il 39% 2 linee precedenti e il 14% delle pazienti aveva ricevuto 1 linea precedente. La maggior parte delle pazienti aveva ricevuto in precedenza un inibitore della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) (55%) e bevacizumab (62%). L'intervallo libero da platino dopo la linea di terapia più recente era ≤ 3 mesi nel 41% delle pazienti e da 3 a 6 mesi nel 58% delle pazienti. Il cinquantacinque per cento (55%) delle pazienti aveva un performance status ECOG di 0 e il 44% di 1.

L'analisi primaria ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di PFS e OS per le pazienti randomizzate a ELAHERE rispetto alla chemioterapia IC.

La tabella 5 riassume i risultati di efficacia dello studio IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio IMGN853-0416

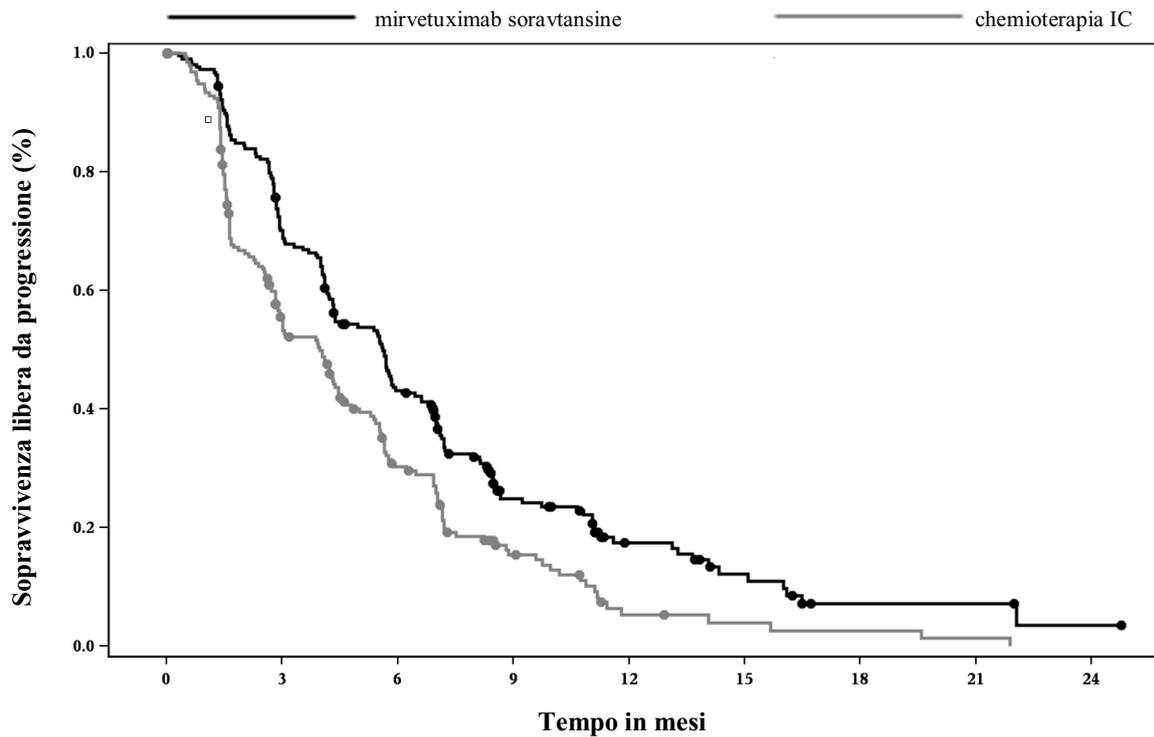
Parametro di efficacia	ELAHERE N = 227	Chemioterapie IC N = 226
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore		
Numero di eventi (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediana, mesi (IC al 95%)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,65 (0,521; 0,808)	
Valore <i>p</i>	< 0,0001	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediana, mesi (IC al 95%)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,67 (0,504; 0,885)	
Valore <i>p</i>	0,0046*	

Data di cut-off dei dati 06 Marzo 2023

*: limite di efficacia predeterminato = 0,01313, a 2 code (aggiustato per il numero di decessi osservato 204).

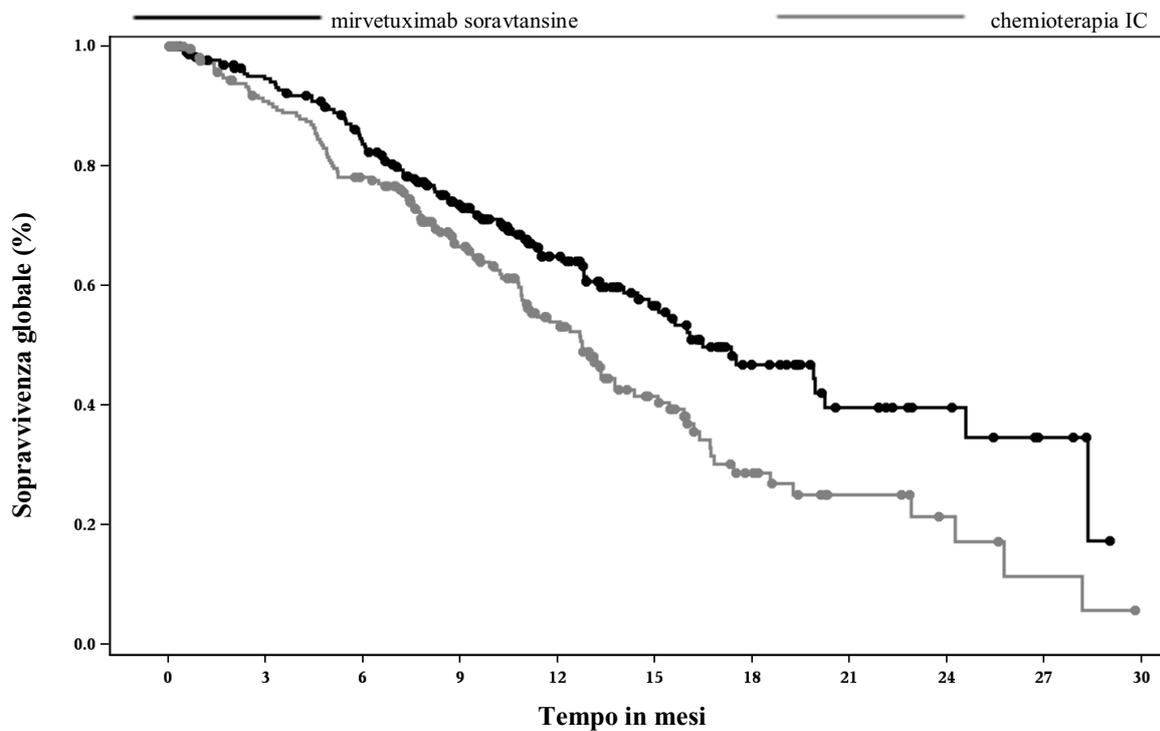
Le curve di Kaplan-Meier per la PFS (follow-up mediano di 11,2 mesi) e l'OS (follow-up mediano di 13,1 mesi) valutate dallo sperimentatore sono presentate nella figura 1 e nella figura 2.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio MIRASOL (popolazione intent-to-treat)



	Numero a rischio								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Mirvetuximab soravtansine	227	151	89	38	18	10	3	3	1
Chemioterapia IC	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio MIRASOL (popolazione intent-to-treat)



	Numero a rischio										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Mirvetuximab soravtansine	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Chemioterapia IC	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Ad un'analisi descrittiva supplementare con un follow-up mediano di 20,3 mesi, i risultati dell'OS erano coerenti con quelli dell'analisi primaria.

Immunogenicità

Sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) con frequenza comune. Non è stata osservata evidenza di un impatto degli ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza; tuttavia, i dati sono ancora limitati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ELAHERE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma dell'ovaio, per il trattamento del carcinoma della tuba di Falloppio e per il trattamento del carcinoma del peritoneo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica è stata caratterizzata nelle pazienti dopo la somministrazione di dosi di mirvetuximab soravtansine comprese tra 0,161 mg/kg e 8,71 mg/kg di AIBW (ossia da 0,0268 volte a 1,45 volte la dose raccomandata approvata di 6 mg/kg di AIBW), se non diversamente riportato.

La tabella 6 riassume i parametri di esposizione a mirvetuximab soravtansine, a DM4 non coniugato e al suo metabolita S-metil-DM4 a seguito della somministrazione dopo il primo ciclo (3 settimane) di mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg alle pazienti. Il picco delle concentrazioni di mirvetuximab soravtansine è stato osservato verso la fine dell'infusione endovenosa, mentre il picco delle concentrazioni di DM4 non coniugato è stato osservato il secondo giorno dopo la somministrazione di mirvetuximab soravtansine mentre quello delle concentrazioni di S-metil-DM4 circa 3 giorni dopo la somministrazione. Le concentrazioni allo stato stazionario di mirvetuximab soravtansine, DM4 ed S-metil-DM4 sono state raggiunte dopo 1 ciclo di trattamento. L'accumulo di mirvetuximab soravtansine, DM4 ed S-metil-DM4 è stato minimo dopo la somministrazione ripetuta di mirvetuximab soravtansine.

Tabella 6: Parametri di esposizione a mirvetuximab soravtansine, DM4 non coniugato ed S-metil-DM4 dopo il primo ciclo di trattamento di 6 mg/kg di mirvetuximab soravtansine

	Mirvetuximab soravtansine Media (± DS)	DM4 non coniugato Media (± DS)	S-metil-DM4 Media (± DS)
C _{max}	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	1 848 (± 1 585) h*ng/mL

C_{max} = concentrazione massima, AUC_{tau} = area sotto la curva concentrazione-tempo nell'intervallo di somministrazione (21 giorni).

Assorbimento

Mirvetuximab soravtansine è somministrato come infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi con altre vie di somministrazione.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio (± DS) dello stato stazionario di mirvetuximab soravtansine era 2,63 (± 2,98) L. Il legame alle proteine plasmatiche umane di DM4 ed S-metil-DM4 era > 99% *in vitro*.

Biotrasformazione

Si prevede che la parte di anticorpo monoclonale di mirvetuximab soravtansine sia metabolizzata in piccoli peptidi attraverso vie cataboliche. DM4 non coniugato ed S-metil-DM4 sono metabolizzati dal CYP3A4. Nel plasma umano, DM4 ed S-metil-DM4 sono stati identificati come i principali metaboliti circolanti e costituiscono rispettivamente lo 0,4% e l'1,4% delle AUC di mirvetuximab soravtansine.

Eliminazione

La clearance plasmatica totale media (\pm DS) di mirvetuximab soravtansine è stata di 18,9 (\pm 9,8) mL/ora. L'emivita media della fase terminale di mirvetuximab soravtansine dopo la prima dose è stata di 4,9 giorni. Per DM4 non coniugato, la clearance plasmatica totale media (\pm DS) è stata di 14,5 (\pm 4,5) mL/ora, mentre la media dell'emivita di fase terminale è stata di 2,8 giorni. Per S-metil-DM4, la clearance plasmatica totale media (\pm DS) è stata di 5,3 (\pm 3,4) L/ora, mentre la media dell'emivita di fase terminale è stata di 5,1 giorni. Gli studi *in vitro* e preclinici *in vivo* indicano che DM4 ed S-metil-DM4 sono metabolizzati principalmente dal CYP3A4 ed eliminati per escrezione biliare nelle feci.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di mirvetuximab soravtansine sulla base di età (da 32 a 89 anni), origine etnica (bianca, nera o asiatica), peso corporeo (da 36 a 136 kg), compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq ULN e qualsiasi livello di AST $>$ ULN, o bilirubina totale da $>$ 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi livello di AST) o compromissione renale da lieve a moderata (CLCr \geq 30 e $<$ 90 mL/min).

La farmacocinetica di mirvetuximab soravtansine nelle pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (bilirubina totale $>$ 1,5 volte l'ULN con qualsiasi livello di AST) o compromissione renale severa (CLCr da 15 a 30 mL/min) non è nota.

Studi di interazione farmacologica

Studi in vitro

Enzimi del citocromo P450 (CYP): il DM4 non coniugato è un inibitore del CYP3A4 tempo-dipendente. DM4 non coniugato ed S-metil-DM4 non sono inibitori diretti di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A. DM4 ed S-metil-DM4 non sono induttori di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Sistemi di trasporto: DM4 non coniugato ed S-metil-DM4 sono substrati, ma non inibitori, della P-gp.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli organi bersaglio identificati con la somministrazione di mirvetuximab soravtansine in dose singola nelle scimmie cynomolgus erano limitati alla cute e alla deplezione cellulare del midollo osseo e del tessuto linfoide. La somministrazione ripetuta nelle scimmie cynomolgus e nei conigli Dutch Belted ha mostrato risultati anche a livello oftalmico, inclusi microcisti corneali, pigmentazione, attenuazione e degenerazione/necrosi dell'epitelio corneale. Questi risultati dipendevano dall'intensità di dose (dose e schema posologico), con un minore numero di episodi complessivi e recupero da tali eventi osservati nello schema posologico di 3 settimane (lo schema posologico clinico).

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con mirvetuximab soravtansine o DM4.

DM4 ed S-metil-DM4 non sono risultati mutageni nel test di retromutazione batterica (test di Ames). DM4 ed S-metil-DM4 hanno indotto micronuclei negli eritrociti policromatici.

Non sono stati effettuati studi di tossicità della riproduzione o dello sviluppo negli animali con mirvetuximab soravtansine.

Non sono stati effettuati studi di fertilità con mirvetuximab soravtansine o DM4. Non ci sono dati sull'effetto del ELAHERE sulla fertilità umana. Tuttavia, poiché il meccanismo d'azione di ELAHERE porta all'alterazione di microtubuli e alla morte delle cellule in rapida divisione, esiste il potenziale rischio di effetti sulla fertilità correlati al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale (E260)
Sodio acetato (E262)
Saccarosio
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

ELAHERE è incompatibile con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

5 anni

Soluzione diluita

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata tra 1 mg/mL e 2 mg/mL per 8 ore a 15°C - 25°C oppure per 24 ore a una temperatura di 2°C - 8°C seguite da 8 ore a 15°C - 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in posizione verticale in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma butilica e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo in polipropilene blu reale, contenente 20 mL di concentrato per soluzione.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ELAHERE è un medicinale citotossico. Seguire le procedure particolari per la manipolazione e lo smaltimento applicabili.

Preparazione

- Calcolare la dose (mg) (in base all'AIBW della paziente), il volume totale (mL) di soluzione richiesto e il numero di flaconcini di ELAHERE necessari (vedere paragrafo 4.2). Sarà necessario più di un flaconcino per una dose completa.
- Estrarre i flaconcini di ELAHERE dal frigorifero e lasciarli riscaldare a temperatura ambiente.
- Se la soluzione e il contenitore lo permettono, i medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per rilevare la presenza di particolato e alterazioni del colore. ELAHERE è una soluzione incolore, da limpida a leggermente opalescente.
- Il medicinale non deve essere usato se la soluzione presenta alterazione del colore o è torbida, o se è presente del particolato estraneo.
- Fare roteare delicatamente e ispezionare ogni flaconcino prima di prelevare il volume di dose di ELAHERE calcolato per la successiva ulteriore diluizione. Non agitare il flaconcino.
- Utilizzando una tecnica aseptica, prelevare il volume di dose di ELAHERE calcolato per la successiva ulteriore diluizione.
- ELAHERE non contiene conservanti ed è esclusivamente monodose. Eliminare l'eventuale soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino.

Diluizione

- ELAHERE deve essere diluito prima della somministrazione con glucosio al 5%, ad una concentrazione finale compresa tra 1 mg/mL e 2 mg/mL.
- ELAHERE non è compatibile con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). ELAHERE non deve essere miscelato con altri medicinali o liquidi per via endovenosa.
- Determinare il volume di glucosio al 5% necessario per ottenere la concentrazione finale di principio attivo diluito. Rimuovere il glucosio al 5% in eccesso da una sacca per infusione endovenosa preriempita oppure aggiungere il volume calcolato di glucosio al 5% in una sacca per infusione endovenosa sterile vuota. Aggiungere poi il volume di dose di ELAHERE calcolato alla sacca per infusione endovenosa.
- Miscelare delicatamente la soluzione diluita capovolgendo lentamente la sacca diverse volte, per assicurare una miscelazione uniforme. Non scuotere o agitare.
- Se la soluzione diluita non è utilizzata immediatamente, conservare la soluzione in conformità al paragrafo 6.3. Se la sacca per infusione era in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Dopo la refrigerazione, somministrare le soluzioni per infusione diluite entro 8 ore (incluso il tempo di infusione).
- Non congelare la soluzione per infusione preparata.

Somministrazione

- Ispezionare visivamente la sacca per infusione endovenosa di ELAHERE per verificare la presenza di particolato o alterazione del colore prima della somministrazione.
- Somministrare la premedicazione prima di ELAHERE (vedere paragrafo 4.2).
- Somministrare ELAHERE esclusivamente come infusione endovenosa, utilizzando un filtro in linea in polietereolfone (PES) da 0,2 o 0,22 µm. Non sostituire altri materiali di membrana.
- L'uso di dispositivi di somministrazione contenenti di-2-etilesilftalato (DEHP) deve essere evitato.
- Somministrare la dose iniziale come infusione endovenosa alla velocità di 1 mg/min. Se ben tollerata dopo 30 minuti a 1 mg/min, la velocità di infusione può essere aumentata a 3 mg/min.

Se ben tollerata dopo 30 minuti a 3 mg/min, la velocità di infusione può essere aumentata a 5 mg/min.

- Se non si verificano reazioni correlate a infusione con la dose precedente, le infusioni successive devono essere iniziate alla velocità massima tollerata, con possibilità di aumento fino alla velocità di infusione massima di 5 mg/min, se tollerata.
- Dopo l'infusione, lavare la linea endovenosa con glucosio al 5% per assicurare l'erogazione della dose completa. Non usare altri liquidi endovenosi per il lavaggio.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1866/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELAHERE 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
mirvetuximab soravtansine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di mirvetuximab soravtansine. Un flaconcino contiene 100 mg di mirvetuximab soravtansine in 20 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico glaciale (E260), sodio acetato (E262), saccarosio, polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
100 mg/20 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò endovenoso dopo diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico
Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1866/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ELAHERE 5 mg/mL concentrato sterile
mirvetuximab soravtansine
Uso e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso e.v. dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/20 mL

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

ELAHERE 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

mirvetuximab soravtansine

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ELAHERE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere ELAHERE
3. Come viene somministrato ELAHERE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ELAHERE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ELAHERE e a cosa serve

Cos'è ELAHERE

ELAHERE è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo mirvetuximab soravtansine.

ELAHERE è usato per il trattamento di adulti con tumore ovarico, tumore della tuba di Falloppio (uno dei due condotti lunghi e sottili che collegano le ovaie all'utero) o tumore peritoneale primitivo (un tumore che si forma nel tessuto che riveste la parete addominale e ricopre gli organi nell'addome e che non si è diffuso in questa sede da un'altra parte del corpo). È usato in pazienti le cui cellule tumorali hanno sulla loro superficie una proteina nota come recettore alfa dei folati (FR α) e che non hanno risposto in precedenza o che non rispondono più al trattamento con chemioterapia "a base di platino" e che hanno già ricevuto da uno a tre trattamenti precedenti.

Come agisce ELAHERE

Il principio attivo contenuto in ELAHERE, mirvetuximab soravtansine, è costituito da un anticorpo monoclonale che è legato a un medicinale antitumorale. L'anticorpo monoclonale è una proteina che riconosce la proteina FR α sulle cellule tumorali e si lega ad essa. Quando ciò accade, mirvetuximab soravtansine entra nella cellula del tumore e rilascia il medicinale antitumorale DM4. DM4 arresta poi il normale processo di crescita delle cellule del tumore. Questo può contribuire a uccidere le cellule tumorali e interrompere la diffusione della malattia.

Il medico si accerterà che lei si sottoponga a un test per confermare l'idoneità a ricevere ELAHERE. Questo test viene eseguito sul tessuto prelevato dal tumore. Se questo tessuto è disponibile da un intervento chirurgico o una biopsia precedente, è possibile eseguire il test su questo materiale conservato. Se non è disponibile tessuto precedente, il test richiederà una biopsia del tumore.

Si rivolga al medico o all'infermiere per qualsiasi domanda sulla modalità d'azione di ELAHERE o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere ELAHERE

Non deve ricevere ELAHERE

- se è allergica a mirvetuximab soravtansine o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Prima di ricevere ELAHERE si rivolga al medico o all'infermiere se:

- ha problemi alla vista o agli occhi che richiedono trattamento attivo o monitoraggio;
- ha un danno ai nervi delle braccia e delle gambe; i sintomi possono comprendere intorpidimento, formicolio o debolezza;
- è in gravidanza o prevede di iniziare una gravidanza. ELAHERE può nuocere al feto se assunto durante la gravidanza.

Consulti urgentemente un medico se durante il trattamento manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi elencati di seguito (vedere paragrafo 4):

- **Problemi agli occhi.** ELAHERE può causare gravi problemi agli occhi, come perdita della vista, danno alla cornea (lo strato trasparente nella parte anteriore dell'occhio; cheratopatia), occhi secchi, sensibilità anormale degli occhi alla luce (fotofobia) o dolore all'occhio. Prima di iniziare il trattamento, sarà visitata da un oculista. È importante che lei segnali qualsiasi nuovo problema agli occhi, o il peggioramento di un problema agli occhi esistente, prima di iniziare ogni ciclo di trattamento. È raccomandato l'uso di un collirio per idratare gli occhi durante il trattamento. Se si manifestano particolari effetti indesiderati a carico degli occhi, il medico può raccomandare l'uso di un ulteriore collirio contenente corticosteroidi. Non deve usare lenti a contatto durante il trattamento con ELAHERE, se non su consiglio di un operatore sanitario. Consulti "Cura degli occhi" al paragrafo 3 per maggiori informazioni.
- **Infiammazione dei polmoni.** Nei pazienti trattati con ELAHERE può verificarsi formazione di tessuto cicatriziale nei polmoni (malattia polmonare interstiziale), inclusa infiammazione dei polmoni, grave e potenzialmente fatale. Il medico la terrà sotto osservazione per rilevare eventuali segni di infiammazione polmonare. Informi il medico se si manifestano tosse, respiro sibilante, dolore al torace o respirazione difficoltosa.
- **Danno ai nervi delle braccia e delle gambe.** Il danno ai nervi delle braccia e delle gambe può essere grave e intenso e può verificarsi durante il trattamento con ELAHERE. Il medico la terrà sotto osservazione per rilevare eventuali segni di danno ai nervi. Informi il medico se si manifestano sintomi di danno ai nervi, come sensazioni di intorpidimento, formicolio, punture di spillo (parestesia), bruciore, dolore, debolezza muscolare e alterazione del senso del tatto (disestesia) nelle braccia o nelle gambe.
- **Reazioni correlate a infusione.** Con ELAHERE si sono verificate reazioni correlate a infusione. Per ridurre al minimo il rischio di queste reazioni, il medico le somministrerà alcuni medicinali, vedere "Medicinali somministrati prima dell'infusione" al paragrafo 3. In caso di reazioni gravi, il medico interromperà immediatamente l'infusione e le somministrerà un trattamento di supporto.

Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra elencati, il medico può sospendere/ridurre il trattamento fino alla risoluzione dei sintomi o, nei casi più gravi, il trattamento sarà interrotto definitivamente.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere dato a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali ed ELAHERE

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi medicinali su prescrizione e da banco, vitamine e integratori erboristici, perché

alcuni medicinali possono influire sull'azione di ELAHERE. Anche ELAHERE può influire sull'azione di altri medicinali.

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di ELAHERE, aumentando i livelli di ELAHERE nel sangue. Questi medicinali comprendono:

- ceritinib (medicinale antitumorale per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule)
- claritromicina (antibiotico per il trattamento delle infezioni batteriche)
- cobicistat, ritonavir (medicinali antivirali per il trattamento dell'HIV/AIDS)
- idelalisib (medicinale antitumorale per il trattamento di alcuni tumori del sangue)
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo (medicinali antimicotici per il trattamento delle infezioni da funghi)
- nefazodone (antidepressivo)
- telitromicina (antibiotico per il trattamento della polmonite acquisita in comunità)

Contracezione

Le donne in età fertile devono usare misure di prevenzione della gravidanza (contraccettive) efficaci durante il trattamento e per 7 mesi dopo l'ultima dose di ELAHERE.

Gravidanza

ELAHERE può nuocere al feto se assunto durante la gravidanza, perché contiene un composto che può danneggiare i geni e le cellule che crescono rapidamente. Pertanto, l'uso di ELAHERE non è raccomandato durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con ELAHERE, o nei 7 mesi successivi all'interruzione del trattamento, informi immediatamente il medico.

Se è una donna in età fertile, le sarà chiesto di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con ELAHERE.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento e per 1 mese dopo l'ultima dose. ELAHERE può passare nel latte materno.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con ELAHERE e non ci sono dati sull'effetto del medicinale sulla fertilità. Tuttavia, a causa del meccanismo d'azione del medicinale, problemi di fertilità sono possibili quando si assume questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ELAHERE può influire sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Se manifesta visione annebbiata, danno ai nervi che causa dolore, intorpidimento o debolezza delle mani, delle braccia o dei piedi, stanchezza o capogiro, non guidi veicoli e non utilizzi strumenti o macchinari fino a quando i sintomi si sono completamente risolti.

ELAHERE contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

ELAHERE contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 2,11 mg di polisorbato 20 per flaconcino. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato ELAHERE

ELAHERE le sarà somministrato da un medico o un infermiere esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Il medico calolerà la dose in base al peso corporeo. Riceverà ELAHERE mediante un'infusione (flebo) in vena (per via endovenosa) nell'arco di 2-4 ore una volta ogni 3 settimane (questo è noto come "ciclo di trattamento di 21 giorni"). Il medico deciderà il numero di cicli necessari per lei.

Medicinali somministrati prima dell'infusione

Il medico le somministrerà i seguenti medicinali circa 30 minuti prima di ogni infusione:

- Corticosteroidi (come desametasone) per aiutare a prevenire l'infiammazione
- Antistaminici (come difenidramina) per aiutare a prevenire le reazioni allergiche
- Antipiretici (come paracetamolo) per abbassare la febbre

Inoltre, potrà ricevere corticosteroidi il giorno prima dell'infusione se ha manifestato in precedenza reazioni correlate a infusione.

Il medico le somministrerà anche un medicinale per ridurre la nausea e il vomito prima di ogni dose e successivamente, se necessario.

Cura degli occhi

Un oculista effettuerà un esame degli occhi prima di iniziare il trattamento con ELAHERE.

- Prima di ogni ciclo di trattamento, è importante che lei comunichi al medico o all'oculista qualsiasi nuovo problema agli occhi, o il peggioramento di un problema agli occhi esistente. Se si manifestano problemi agli occhi moderati o gravi durante il trattamento, il medico potrà ridurre la dose del trattamento fino al miglioramento dei problemi.
- Il medico potrà adeguare, sospendere o interrompere definitivamente il trattamento con ELAHERE se i segni e i sintomi rivelano un peggioramento dei problemi agli occhi.

Lenti a contatto

- Non indossi lenti a contatto durante il trattamento con ELAHERE, se non dietro istruzioni del medico o dell'oculista.

Collirio

- È raccomandato l'uso di collirio lubrificante, quando necessario, per tutta la durata del trattamento con ELAHERE.
- Se si manifestano effetti indesiderati oculari moderati o gravi, il medico può prescrivere un collirio steroideo per uso topico.
- È importante seguire le istruzioni del medico su quando usare il collirio steroideo e attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione del collirio steroideo per uso topico prima di usare il collirio lubrificante.

Modifiche della dose se si manifestano effetti indesiderati

Il medico adeguerà la dose di ELAHERE se si manifestano effetti indesiderati (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati).

Se riceve più ELAHERE di quanto deve

Dato che l'infusione viene somministrata da un medico o un infermiere specializzato, un sovradosaggio è improbabile. Se riceve inavvertitamente una quantità eccessiva di medicinale, il medico adotterà misure adeguate per tenerla sotto osservazione e fornirle assistenza.

Se viene saltata una dose di ELAHERE

Se dimentica o salta un appuntamento, contatti il medico o il suo centro di trattamento per fissare un altro appuntamento non appena possibile. Non attenda fino alla visita successiva programmata.

Perché il trattamento sia pienamente efficace è molto importante non saltare una dose, se non su consiglio del medico.

Se interrompe il trattamento con ELAHERE

Non deve interrompere il trattamento senza parlarne prima con il medico.

La terapia con ELAHERE richiede in genere un certo numero di cicli di trattamento. Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla risposta del tumore al trattamento. Pertanto, deve continuare a ricevere ELAHERE anche se osserva un miglioramento dei sintomi e fino a quando il medico decide di interrompere ELAHERE.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere o richieda un intervento medico urgente se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati durante o dopo il trattamento:

- **Problemi agli occhi** (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10): i segni o sintomi possono comprendere danno alla cornea, lo strato trasparente dell'occhio (cheratopatia), opacità del cristallino (cataratta), visione annebbiata, sensibilità alla luce (fotofobia), dolore all'occhio e occhio secco.
- **Infiammazione dei polmoni** (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10): i segni o sintomi possono comprendere respirazione difficoltosa, tosse, bassi livelli di ossigeno che provocano confusione, irrequietezza, battito cardiaco rapido, pelle bluastra o formazione di tessuto cicatriziale nei polmoni rilevabile da una radiografia.
- **Danno ai nervi delle braccia e delle gambe** (molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10): i segni e sintomi di danno ai nervi possono comprendere sensazione di punture di spillo, formicolio o sensazione di bruciore, dolore dovuto a un danno ai nervi, debolezza muscolare e senso del tatto anomalo sgradevole, in particolare nelle braccia o nelle gambe.
- **Reazioni correlate a infusione/ipersensibilità** (comune, può riguardare fino a 1 persona su 10): i segni e sintomi di reazioni correlate a infusione possono comprendere pressione sanguigna bassa, febbre, brividi, nausea, vomito, mal di testa, stordimento mentale, respirazione difficoltosa, sibilo respiratorio, eruzione cutanea, rossore, gonfiore del viso o intorno agli occhi, starnuti, prurito, dolore ai muscoli o alle articolazioni.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- infezione delle vie urinarie (infezione delle parti del corpo in cui si raccoglie e si espelle l'urina)
- basso numero di globuli rossi, che può causare stanchezza e pallore (anemia)
- basso numero di piastrine nel sangue, che può causare sanguinamento e comparsa di lividi (trombocitopenia)
- perdita dell'appetito
- bassi livelli di magnesio nel sangue, i cui sintomi comprendono nausea, debolezza, spasmo, crampi o battito del cuore irregolare (ipomagnesiemia)
- mal di testa
- gonfiore della pancia (distensione dell'addome)
- mal di pancia (dolore addominale)
- diarrea
- stitichezza
- sensazione di malessere (nausea)

- vomito
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- stanchezza
- analisi del sangue che mostrano un aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT), indicando problemi al fegato

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia)
- bassi livelli di potassio nel sangue, che possono causare debolezza, crampi muscolari, formicolio e disturbi del ritmo del cuore (ipokaliemia)
- disidratazione
- difficoltà ad addormentarsi e a dormire e sonno di cattiva qualità (insonnia)
- disturbo del gusto (disgeusia)
- sensazione di capogiro
- pressione del sangue alta (ipertensione)
- accumulo di liquidi nell'addome (ascite)
- malattia in cui l'acido dello stomaco risale nell'esofago (malattia da reflusso gastroesofageo)
- infiammazione della mucosa che riveste la bocca (stomatite)
- indigestione (dispepsia)
- alti livelli di bilirubina nel sangue (iperbilirubinemia), che possono causare ingiallimento della pelle o degli occhi
- prurito
- dolore muscolare (mialgia)
- mal di schiena
- dolore alle braccia, alle mani, alle gambe e ai piedi
- spasmi muscolari
- analisi del sangue che mostrano un aumento dei livelli di fosfatasi alcalina (ALP) e gamma-glutamilttransferasi (GGT), indicando problemi al fegato
- perdita di peso

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ELAHERE

ELAHERE sarà conservato dal medico e dal farmacista presso l'ospedale o la clinica.

Le informazioni seguenti sono destinate agli operatori sanitari

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare i flaconcini in posizione verticale in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Se la soluzione per infusione diluita non è usata immediatamente, conservarla a temperatura ambiente (15°C - 25°C) per non più di 8 ore (incluso il tempo di infusione) o in frigorifero (2°C - 8°C) per non più di 24 ore seguite al massimo da 8 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15°C - 25°C).

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o presenta alterazioni del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Il farmacista dell'ospedale eliminerà i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ELAHERE

- Il principio attivo è mirvetuximab soravtansine.
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale (E260), sodio acetato (E262), saccarosio, polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di ELAHERE e contenuto della confezione

Questo medicinale è una soluzione incolore, da limpida a leggermente opalescente. È fornito in un flaconcino di vetro, con tappo di gomma, sigillo di alluminio e capsula di chiusura a strappo blu reale.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

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

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

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

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 Biofarmaceutvska 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Per ascoltare o per richiedere una copia di questo foglio illustrativo in versione <Braille>, <a caratteri ingranditi> o <audio>, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

ELAHERE è un medicinale citotossico. Seguire le procedure particolari per la manipolazione e lo smaltimento applicabili.

Preparazione

- Calcolare la dose (mg) (in base al peso ideale adattato della paziente (AIBW)), il volume totale (mL) di soluzione richiesto e il numero di flaconcini di ELAHERE necessari. Sarà necessario più di un flaconcino per una dose completa.
- Estrarre i flaconcini di ELAHERE dal frigorifero e lasciarli riscaldare a temperatura ambiente.
- Se la soluzione e il contenitore lo permettono, i medicinali per via parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per rilevare la presenza di particolato e alterazioni del colore. ELAHERE è una soluzione incolore, da limpida a leggermente opalescente.
- Il medicinale non deve essere usato se la soluzione presenta alterazione del colore o è torbida, o se è presente del particolato estraneo.
- Fare roteare delicatamente e ispezionare ogni flaconcino prima di prelevare il volume di dose di ELAHERE calcolato per la successiva ulteriore diluizione. Non agitare il flaconcino.
- Utilizzando una tecnica asettica, prelevare il volume di dose di ELAHERE calcolato per la successiva ulteriore diluizione.
- ELAHERE non contiene conservanti ed è esclusivamente monodose. Eliminare l'eventuale soluzione inutilizzata rimasta nel flaconcino.

Diluizione

- ELAHERE deve essere diluito prima della somministrazione con glucosio al 5%, ad una concentrazione finale compresa tra 1 mg/mL e 2 mg/mL.
- ELAHERE non è compatibile con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). ELAHERE non deve essere miscelato con altri medicinali o liquidi per via endovenosa.
- Determinare il volume di glucosio al 5% necessario per ottenere la concentrazione finale di principio attivo diluito. Rimuovere il glucosio al 5% in eccesso da una sacca per infusione endovenosa preriempita oppure aggiungere il volume calcolato di glucosio al 5% in una sacca per infusione endovenosa sterile vuota. Aggiungere poi il volume di dose di ELAHERE calcolato alla sacca per infusione endovenosa.
- Miscelare delicatamente la soluzione diluita capovolgendo lentamente la sacca diverse volte, per assicurare una miscelazione uniforme. Non scuotere o agitare.
- Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata tra 1 mg/mL e 2 mg/mL per 8 ore a 15°C - 25°C oppure per 24 ore a una temperatura di 2°C - 8°C seguite da 8 ore a 15°C - 25°C.
- Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.
- Se la soluzione diluita non è utilizzata immediatamente, conservare la soluzione in conformità al paragrafo 6.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Se la sacca per infusione era in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Dopo la refrigerazione, somministrare le soluzioni per infusione diluite entro 8 ore (incluso il tempo di infusione).
- Non congelare la soluzione per infusione preparata.

Somministrazione

- Ispezionare visivamente la sacca per infusione endovenosa di ELAHERE per verificare la presenza di particolato o alterazione del colore prima della somministrazione.
- Somministrare la premedicazione prima di ELAHERE (vedere paragrafo 4.2).
- Somministrare ELAHERE esclusivamente come infusione endovenosa, utilizzando un filtro in linea in polietereolfone (PES) da 0,2 o 0,22 µm. Non sostituire altri materiali di membrana.

- L'uso di dispositivi di somministrazione contenenti di-2-etilhexilftalato (DEHP) deve essere evitato.
- Somministrare la dose iniziale come infusione endovenosa alla velocità di 1 mg/min. Se ben tollerata dopo 30 minuti a 1 mg/min, la velocità di infusione può essere aumentata a 3 mg/min. Se ben tollerata dopo 30 minuti a 3 mg/min, la velocità di infusione può essere aumentata a 5 mg/min.
- Se non si verificano reazioni correlate a infusione con la dose precedente, le infusioni successive devono essere iniziate alla velocità massima tollerata, con possibilità di aumento fino alla velocità di infusione massima di 5 mg/min, se tollerata.
- Dopo l'infusione, lavare la linea endovenosa con glucosio al 5% per assicurare l'erogazione della dose completa. Non usare altri liquidi endovenosi per il lavaggio.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.