

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ELAHERE 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 5 mg de mirvetuximab soravtansina.
Um frasco para injetáveis contém 100 mg de mirvetuximab soravtansina em 20 ml.

O mirvetuximab soravtansina é um conjugado de fármaco com anticorpo (CFA) dirigido ao FR α . O CFA consiste num anticorpo monoclonal de subtipo IgG1 anti-FR α , produzido utilizando tecnologia de DNA recombinante em células de Ovário de Hamster Chinês, o qual é ligado através de um ligante clivável (ácido butanoico, éster 4-(2-piridinilditio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)) a um maitansinoide DM4, um agente antitubulina. O mirvetuximab soravtansina contém em média uma carga útil de 3,4 moléculas de DM4 ligadas ao anticorpo anti-FR α .

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 2,11 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução incolor, límpida a ligeiramente opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ELAHERE em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultas com cancro epitelial seroso de alto grau do ovário, das trompas de Falópio ou carcinoma primário do peritонеu, positivo para o recetor alfa de folato (FR α), resistente a platina, e que receberam um a três regimes de tratamento sistémicos prévios (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

ELAHERE tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Seleção de doentes

As doentes elegíveis devem apresentar um estado tumoral FR α definido como $\geq 75\%$ de células tumorais viáveis que demonstrem uma coloração moderada (2+) e/ou forte (3+) da membrana por imuno-histoquímica (IHC), avaliado através de um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE com a finalidade pretendida correspondente. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, deve ser utilizado um teste alternativo validado.

Posologia

A dose recomendada de ELAHERE é de 6 mg/kg em função do peso corporal ideal ajustado (*adjusted ideal body weight* - AIBW), administrada uma vez em intervalos de 3 semanas (ciclos de 21 dias), por perfusão intravenosa, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A administração da dose com base no AIBW reduz a variabilidade da exposição para as doentes que têm pouco peso ou com excesso de peso.

A dose total de ELAHERE é calculada com base no AIBW de cada doente, utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{IBW feminino (Peso corporal ideal ou Ideal Body Weight [kg])} = 0,9 * \text{altura [cm]} - 92$$
$$\text{AIBW} = \text{IBW [kg]} + 0,4 * (\text{peso efetivo [kg]} - \text{IBW})$$

Por exemplo, no caso de uma doente do sexo feminino com 165 cm de altura e 80 kg de peso

Primeiro, calcular o IBW:	$\text{IBW} = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Depois calcular o AIBW:	$\text{AIBW} = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Pré-medicação

Pré-medicação para reações relacionadas com a perfusão (RRPs), náuseas e vômitos

Administrar as pré-medicações da Tabela 1 antes de cada perfusão de ELAHERE, de modo a reduzir a incidência e a intensidade das RRP, náuseas e vômitos.

Tabela 1: Pré-medicação antes de cada perfusão de ELAHERE

Pré-medicação	Via de administração	Exemplos (ou equivalente)	Tempo de administração antes da perfusão de ELAHERE
Corticosteroide	via intravenosa	dexametasona 10 mg	pelo menos 30 minutos antes
Anti-histamínico	via oral ou intravenosa	difenidramina 25 mg a 50 mg	
Antipirético	via oral ou intravenosa	paracetamol 325 mg a 650 mg	
Antiemético	via oral ou intravenosa	antagonista dos recetores 5-HT ₃ da serotonina ou alternativas apropriadas	antes de cada dose e após a administração de outras pré-medicações

Nas doentes com náuseas e/ou vômitos, poderão considerar-se antieméticos adicionais daí em diante, conforme necessário.

Nas doentes com uma RRP de grau ≥ 2 , deve considerar-se pré-medicação adicional com dexametasona 8 mg, duas vezes por dia (BID) (ou equivalente), no dia antes da administração de ELAHERE.

Exame oftalmológico e pré-medicação

Exame oftalmológico: Deve efetuar-se um exame oftalmológico, incluindo um exame de acuidade visual e de lâmpada de fenda, antes de se iniciar ELAHERE e se uma doente desenvolver quaisquer sintomas oculares novos ou um agravamento dos mesmos, antes da dose seguinte. Nas doentes com reações adversas oculares de grau ≥ 2 , devem efetuar-se exames oftalmológicos adicionais, no mínimo

em ciclos alternados e conforme clinicamente indicado, até à sua resolução ou retorno aos valores no início do tratamento.

Esteroides tópicos oftálmicos: Nas doentes com sinais de reações adversas da córnea (queratopatia) \geq grau 2 no exame de lâmpada de fenda, recomenda-se profilaxia secundária com esteroides tópicos oftálmicos nos ciclos subsequentes de ELAHERE, a menos que o oftalmologista da doente determine que os riscos superam os benefícios da referida terapêutica.

- As doentes devem ser instruídas a utilizarem um colírio esteroide no dia da perfusão e durante os 7 dias seguintes de cada ciclo subsequente de ELAHERE (ver Tabela 3).
- As doentes devem ser aconselhadas a esperarem, pelo menos, 15 minutos após a administração do esteroide tópico oftálmico antes de aplicarem um colírio lubrificante.

Durante o tratamento com esteroides tópicos oftálmicos, deve proceder-se regularmente à medição da pressão intraocular e a um exame com lâmpada de fenda.

Colírio lubrificante: É recomendado instruir as doentes a utilizarem um colírio lubrificante durante o tratamento com ELAHERE.

Modificações da dose

Antes do início de cada ciclo, a doente deve ser aconselhada a notificar quaisquer sintomas novos ou um agravamento dos mesmos ao médico assistente ou a um indivíduo qualificado.

Nas doentes que desenvolvam novos sintomas oculares ou um agravamento dos mesmos, deve efetuar-se um exame oftalmológico antes da administração da dose. O médico assistente deverá rever o relatório do exame oftalmológico da doente antes da administração da dose e determinar a dose de ELAHERE com base na gravidade dos achados no olho mais gravemente afetado.

A Tabela 2 e Tabela 3 apresentam as reduções e modificações da dose no caso de reações adversas. O esquema de administração deverá ser mantido em intervalos de 3 semanas entre as doses.

Tabela 2: Esquema de redução da dose

	Níveis de dose de ELAHERE
Dose inicial	6 mg/kg AIBW
Primeira redução da dose	5 mg/kg AIBW
Segunda redução da dose	4 mg/kg AIBW*

* Descontinuar permanentemente nas doentes que não conseguem tolerar 4 mg/kg AIBW.

Tabela 3: Modificações da dose em caso de reações adversas

Reação adversa	Gravidade da reação adversa*	Modificação da dose
Queratite/queratopatia (ver secções 4.4 e 4.8)	Queratite/queratopatia superficial não confluyente	Monitorizar
	Queratite/queratopatia superficial confluyente, um defeito do epitélio da córnea ou uma perda de 3 linhas ou mais na melhor acuidade visual corrigida	Suspender a dose até melhoria ou resolução da queratite/queratopatia superficial não confluyente, depois manter com o mesmo nível de dose. Considerar reduzir a dose nas doentes com queratite/queratopatia superficial confluyente recorrente, apesar dos melhores cuidados de suporte, ou nas doentes com toxicidade ocular com uma duração superior a 14 dias.
	Úlcera da córnea ou opacidade do estroma ou melhor acuidade visual à distância corrigida de 6/60 ou pior	Suspender a dose até melhoria ou resolução da queratite/queratopatia superficial não confluyente, depois reduzir um nível de dose.
	Perfuração da córnea	Descontinuar permanentemente
Pneumonite (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 1	Monitorizar
	Grau 2	Suspender a dose até grau 1 ou menos, depois manter com o mesmo nível de dose ou considerar reduzir a dose se for recorrente, durar mais de 28 dias ou ao critério do médico.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Neuropatia periférica (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 2	Suspender a dose até grau 1 ou menos, depois reduzir um nível de dose.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas com a perfusão/hipersensibilidade (ver secções 4.4 e 4.8)	Grau 1	Manter a velocidade de perfusão
	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> Interromper a perfusão e administrar tratamento de suporte. Após a recuperação dos sintomas, retomar a perfusão a 50% da velocidade anterior e se não surgirem mais sintomas, aumentar a velocidade, conforme seja apropriado, até a perfusão estar concluída. Administrar pré-medicação adicional com 8 mg de dexametasona (ou um equivalente local), por via oral BID, no dia antes da perfusão para os ciclos futuros.
	Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Parar a perfusão de imediato e administrar tratamento de suporte. Aconselhar a doente a procurar tratamento de emergência e a notificar de imediato o seu profissional de saúde se os sintomas relacionados com a perfusão recorrerem após alta do local de perfusão. Descontinuar permanentemente

Reação adversa	Gravidade da reação adversa*	Modificação da dose
Hematológicas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou 4	Suspender a dose até grau 1 ou menos, depois retomar com um nível de dose mais baixo.
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3	Suspender a dose até grau 1 ou menos, depois retomar com um nível de dose mais baixo.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente

*: A menos que de outro modo especificado, Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE)* versão 5.0.

Populações especiais

População pediátrica

Não existe utilização relevante de ELAHERE na população pediátrica para o tratamento do cancro epitelial do ovário, das trompas de Falópio ou primário do peritонеu (ver secção 5.1).

Idosos

Não se recomenda qualquer ajuste posológico de ELAHERE em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda qualquer ajuste posológico de ELAHERE em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CLcr] de 30 a < 90 ml/min). ELAHERE não foi avaliado em doentes com compromisso renal grave (CLcr de 15 a < 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal, e não é possível determinar a necessidade potencial de um ajuste posológico nestas doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda qualquer ajuste posológico de ELAHERE em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN ou bilirrubina total > 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST) (ver secção 5.2).

ELAHERE deve ser evitado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (bilirrubina total $> 1,5$ LSN com qualquer AST).

Modo de administração

ELAHERE é administrado por perfusão intravenosa a uma velocidade de 1 mg/min. Se for bem tolerada após 30 minutos, a velocidade de perfusão pode ser aumentada para 3 mg/min. Se for bem tolerada após 30 minutos a 3 mg/min, a velocidade de perfusão pode ser aumentada para 5 mg/min.

Para incompatibilidades, ver secção 6.2.

ELAHERE requer diluição com glucose a 5% para perfusão intravenosa. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

ELAHERE tem de ser administrado apenas na forma de uma perfusão intravenosa, utilizando um filtro em linha de poliétersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 μ m (ver Procedimentos especiais de manuseamento e de eliminação na secção 6.6).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém um componente citotóxico, o qual se encontra covalentemente ligado ao anticorpo monoclonal (ver Procedimentos especiais de manuseamento e de eliminação na secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Afeções oculares

O mirvetuximab soravtansina pode causar reações adversas oculares graves, incluindo compromisso visual (predominantemente visão turva), queratopatia (doenças da córnea), olho seco, fotofobia e dor ocular (ver secções 4.7 e 4.8).

As doentes devem ser referenciadas a um oftalmologista para efetuarem um exame oftalmológico antes de se iniciar o mirvetuximab soravtansina.

Antes do início de cada ciclo, a doente deve ser aconselhada a notificar quaisquer sintomas oculares novos ou um agravamento dos mesmos ao médico assistente ou a um indivíduo qualificado.

No caso de se desenvolverem sintomas oculares, deve efetuar-se um exame oftalmológico, o relatório oftalmológico da doente deve ser revisto e a dose de mirvetuximab soravtansina poderá ser modificada com base na gravidade dos resultados (ver secção 4.2).

Recomenda-se a utilização de um colírio lubrificante durante o tratamento com mirvetuximab soravtansina. Nas doentes que desenvolvam reações adversas da córnea de grau ≥ 2 , recomenda-se a utilização de esteroides tópicos oftálmicos nos ciclos subsequentes de mirvetuximab soravtansina (ver secção 4.2).

O médico deve monitorizar as doentes para despistar toxicidade ocular e suspender, reduzir ou descontinuar permanentemente o mirvetuximab soravtansina com base na gravidade e persistência das reações adversas oculares (ver secção 4.2).

As doentes devem ser aconselhadas a evitar o uso de lentes de contacto durante o tratamento com mirvetuximab soravtansina, a menos que tal seja indicado por um profissional de saúde.

Pneumonite

Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI) grave, potencialmente fatal ou fatal, incluindo pneumonite, nas doentes tratadas com mirvetuximab soravtansina (ver secção 4.8).

As doentes devem ser monitorizadas para despistar sinais e sintomas pulmonares de pneumonite, os quais poderão incluir hipoxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais nos exames radiológicos. Devem excluir-se causas infecciosas, neoplásicas e outras causas dos referidos sintomas através de exames complementares de diagnóstico apropriados.

O tratamento com mirvetuximab soravtansina deve ser suspenso, nas doentes que desenvolvam pneumonite persistente ou recorrente de grau 2, até à sua resolução para grau ≤ 1 e deve considerar-se a redução da dose. O mirvetuximab soravtansina deve ser permanentemente descontinuado em todas

as doentes com pneumonite de grau 3 ou 4 (ver secção 4.2). As doentes assintomáticas poderão continuar com a administração de mirvetuximab soravtansina, acompanhada de monitorização cuidadosa.

Neuropatia periférica

Ocorreu neuropatia periférica com o mirvetuximab soravtansina, incluindo reações de grau ≥ 3 (ver secção 4.8).

As doentes devem ser monitorizadas para despistar sinais e sintomas de neuropatia, tais como parestesia, formiguelo ou uma sensação de ardor, dor neuropática, fraqueza muscular ou disestesia. Nas doentes a sofrer de neuropatia periférica pela primeira vez ou agravamento da mesma, a dose de mirvetuximab soravtansina deve ser suspensa, reduzida ou descontinuada permanentemente, com base na gravidade da neuropatia periférica (ver secção 4.2).

Toxicidade embriofetal

Com base no seu mecanismo de ação, o mirvetuximab soravtansina pode causar danos embriofetais quando administrado a uma doente grávida, uma vez que contém um composto genotóxico (DM4) e afeta as células em divisão ativa.

As doentes com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com mirvetuximab soravtansina e até 7 meses após a última dose (ver secção 4.6).

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 2,11 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com ELAHERE.

O DM4 é um substrato da CYP3A4. A utilização concomitante de ELAHERE com inibidores fortes da CYP3A4 poderá aumentar a exposição do DM4 não conjugado (ver secção 5.2), o que poderá aumentar o risco de reações adversas com ELAHERE (ver secção 4.8). Se não for possível evitar a utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A4 (p. ex., ceritinib, claritromicina, cobicistat, idelalisib, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, posaconazol, ritonavir, telitromicina, voriconazol), as doentes devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto a reações adversas. Os indutores fortes da CYP3A4 (p. ex., fenitoína, rifampicina, carbamazepina) poderão diminuir a exposição do DM4 não conjugado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

Deve verificar-se se as doentes com potencial para engravidar estão grávidas antes de se iniciar o tratamento com o mirvetuximab soravtansina.

As doentes com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com mirvetuximab soravtansina e até 7 meses após a última dose.

Gravidez

Com base no seu mecanismo de ação, o mirvetuximab soravtansina pode causar danos embriofetais quando administrado a uma doente grávida, uma vez que contém um composto genotóxico (DM4) e afeta as células em divisão ativa (ver secções 5.1 e 5.3). Sabe-se que a imunoglobulina G (IgG) humana atravessa a barreira placentária; por conseguinte, o mirvetuximab soravtansina tem o potencial para ser transmitido da doente grávida para o feto em desenvolvimento. Não existem dados disponíveis em humanos sobre a utilização do mirvetuximab soravtansina em doentes grávidas para permitir esclarecer se há um risco associado ao fármaco. Não foram realizados quaisquer estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com o mirvetuximab soravtansina.

A administração de ELAHERE não é recomendada em doentes grávidas e as doentes devem ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto se engravidarem ou desejarem engravidar. As doentes que engravidarem têm de entrar em contacto com o seu médico imediatamente. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa se uma doente engravidar durante o tratamento com ELAHERE ou no período de 7 meses após a última dose.

Amamentação

Desconhece-se se o mirvetuximab soravtansina/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes, uma vez que se sabe que a imunoglobulina G (IgG) humana passa para o leite humano. ELAHERE não pode ser utilizado durante a amamentação e até 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com o mirvetuximab soravtansina ou com o DM4. Não existem dados sobre o efeito de ELAHERE na fertilidade humana. Contudo, uma vez que o mecanismo de ação de ELAHERE leva à disrupção dos microtúbulos e à morte das células em divisão rápida, existe o potencial para efeitos sobre a fertilidade relacionados com o fármaco.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ELAHERE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Se as doentes tiverem distúrbios visuais, neuropatia periférica, fadiga ou tonturas durante o tratamento com mirvetuximab soravtansina, devem ser instruídas para não conduzirem nem utilizarem máquinas até ser confirmada a resolução completa dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com mirvetuximab soravtansina foram visão turva (43%), náuseas (41%), diarreia (39%), fadiga (35%), dor abdominal (30%), queratopatia (29%), olho seco (27%), obstipação (26%), vômitos (23%), apetite diminuído (22%), neuropatia periférica (20%), cefaleia (19%), astenia (18%), AST aumentada (16%) e artralgia (16%).

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas foram pneumonite (4%), obstrução do intestino delgado (3%), obstrução intestinal (3%), derrame pleural (2%), dor abdominal (2%), desidratação (1%), obstipação (1%), náuseas (1%), ascite (1%) e trombocitopenia (< 1%).

As reações adversas que levaram a uma redução da dose ou atraso da dose com maior frequência foram visão turva (17%), queratopatia (10%), olho seco (5%), neutropenia (5%), queratite (4%), cataratas (3%), acuidade visual reduzida (3%), trombocitopenia (3%), neuropatia periférica (3%) e pneumonite (3%).

A descontinuação permanente devido a uma reação adversa ocorreu em 12% das doentes que receberam mirvetuximab soravtansina, incluindo com maior frequência as doenças gastrointestinais (4%), doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (3%), doenças do sangue e do sistema linfático (1%), doenças do sistema nervoso (1%) e afeções oculares (1%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se nos dados agrupados de 4 estudos clínicos que incluíram 682 doentes com cancro epitelial do ovário, das trompas de Falópio ou primário do peritонеu (coletivamente designados Cancros Epiteliais do Ovário (CEO) tratadas com mirvetuximab soravtansina 6 mg/kg AIBW, administrado uma vez em intervalos de 3 semanas. A duração mediana do tratamento com mirvetuximab soravtansina foi de 19,1 semanas (intervalo: 3, 132 semanas).

As frequências das reações adversas nos estudos clínicos baseiam-se nas frequências dos acontecimentos adversos devido a todas as causas, para as quais, após uma avaliação cuidadosa, a existência de uma relação causal entre o medicamento e o acontecimento adverso é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência, quando relevante.

Tabela 4: Lista tabelada das reações adversas de todos os graus em doentes tratadas com mirvetuximab soravtansina em estudos clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia, trombocitopenia
	Frequentes	Neutropenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído, hipomagnesemia
	Frequentes	Hipocaliemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia periférica ¹ , cefaleia,
	Frequentes	Disgeusia, tonturas
Afeções oculares	Muito frequentes	Queratopatia ² , cataratas ³ , acontecimento de visão turva ⁴ , fotofobia, dor ocular, olho seco ⁵
	Frequentes	Mal-estar ocular ⁶
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Pneumonite ⁷ , dispneia, tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, dor abdominal ⁸ , obstipação, distensão abdominal, vômitos, náuseas
	Frequentes	Ascite, doença do refluxo gastroesofágico, estomatite, dispepsia
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
	Frequentes	Mialgia, dorsalgia, dor nas extremidades, espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
	Frequentes	Pirexia

Classes de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada
	Frequentes	Fosfatase alcalina no sangue aumentada, gama-glutamyl transferase aumentada, peso diminuído
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Reação/hipersensibilidade ⁹ relacionada com a perfusão

¹ O termo agrupado neuropatia periférica inclui hipoestesia, neuropatia periférica, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensitivo-motora periférica, neuropatia sensorial periférica e polineuropatia (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

² O termo agrupado queratopatia inclui quisto da córnea, depósitos na córnea, alteração da córnea, microquistos epiteliais da córnea, defeito do epitélio da córnea, erosão da córnea, opacidade da córnea, pigmentação da córnea, queratite, queratite intersticial, queratopatia, deficiência límbica de células estaminais e queratite pontuada (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

³ O termo agrupado cataratas inclui cataratas, catarata cortical e catarata nuclear (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

⁴ O termo agrupado acontecimento de visão turva inclui alteração da acomodação, diplopia, hipermetropia, presbiopia, anomalia da refração, visão turva, compromisso visual, acuidade visual reduzida e moscas volantes (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

⁵ O termo agrupado olho seco inclui olho seco e lacrimejamento diminuído (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

⁶ O termo agrupado desconforto ocular inclui irritação ocular, prurido ocular, sensação de corpo estranho no olho e desconforto ocular (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

⁷ O termo agrupado pneumonite inclui doença pulmonar intersticial, pneumonia organizativa, pneumonite, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória (ver secção Descrição de reações adversas selecionadas).

⁸ O termo agrupado dor abdominal inclui mal-estar abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior.

⁹ O termo agrupado reação relacionada com a perfusão/hipersensibilidade inclui o SMQ Hipersensibilidade estreita e afrontamento, eritema, eritema das pálpebras.

Descrição de reações adversas selecionadas

Afeções oculares

Ocorreram reações adversas oculares (termos agrupados) em 59% das doentes com CEO tratadas com mirvetuximab soravtansina. Onze por cento (11%) das doentes tiveram reações adversas oculares de grau 3 e < 1% tiveram acontecimentos de grau 4. As reações adversas oculares mais frequentes \geq grau 3 foram visão turva e queratopatia (ambas de 5%, termos agrupados) e cataratas (4%).

O tempo mediano até ao aparecimento da primeira reação adversa ocular foi de 5,1 semanas (intervalo: 0,1 a 68,6). Das doentes que tiveram acontecimentos oculares, 53% tiveram resolução completa (grau 0) e 38% tiveram uma melhoria parcial (definida como uma diminuição da gravidade de um ou mais graus em relação ao pior grau). No último seguimento, 0,3% (2/682) das doentes tiveram acontecimentos adversos oculares \geq grau 3 (1 doente com acuidade visual diminuída de grau 3 e 1 doente com cataratas de grau 4).

As reações adversas oculares levaram a atrasos da dose em 24% das doentes e a reduções da dose em 15% das doentes. As reações adversas oculares levaram à descontinuação permanente do mirvetuximab soravtansina em 1% das doentes.

Pneumonite

Ocorreu pneumonite (termos agrupados) em 10% das doentes com CEO tratadas com mirvetuximab soravtansina, incluindo 0,9% (6/682) de doentes com acontecimentos de grau 3 e 0,2% (1/682) de doentes com um acontecimento de grau 4. Duas doentes (0,3%) morreram devido a insuficiência respiratória. Uma doente (0,2%) morreu devido a insuficiência respiratória no enquadramento de pneumonite de grau 1 e metástases pulmonares confirmadas na autópsia. Uma doente (0,2%) morreu devido a insuficiência respiratória de etiologia desconhecida sem pneumonite concomitante.

O tempo mediano até ao aparecimento de pneumonite foi de 18,1 semanas (intervalo de 1,6 a 97,0). A pneumonite resultou em atrasos da dose de mirvetuximab soravtansina em 3% das doentes, em reduções da dose em 1% e na descontinuação permanente em 3%.

Neuropatia periférica

Ocorreu neuropatia periférica (termos agrupados) em 36% das doentes com CEO tratadas com mirvetuximab soravtansina nos estudos clínicos; 3% das doentes tiveram neuropatia periférica de grau 3.

O tempo mediano até ao aparecimento da neuropatia periférica foi de 5,9 semanas (intervalo de 0,1 a 126,7). A neuropatia periférica resultou em atrasos da dose do mirvetuximab soravtansina em 2% das doentes, em reduções da dose em 4% e levou à descontinuação permanente em 0,7%.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento/antídoto conhecido para uma sobredosagem de mirvetuximab soravtansina. Em caso de sobredosagem, as doentes têm de ser cuidadosamente monitorizadas para despistar sinais ou sintomas de reações adversas e deve iniciar-se tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, anticorpos monoclonais e conjugados de anticorpo-fármaco, outros anticorpos monoclonais e conjugados de anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX26

Mecanismo de ação

O mirvetuximab soravtansina é um conjugado de anticorpo-fármaco. O anticorpo é uma IgG1, concebida por engenharia genética, dirigida contra o recetor alfa de folato (FR α). A função da porção anticorpo consiste em ligar-se ao FR α expresso na superfície das células do cancro do ovário. O DM4 é um inibidor dos microtúbulos que está ligado ao anticorpo através de um ligante clivável. Após se ligar ao FR α , o mirvetuximab soravtansina é internalizado seguindo-se da libertação intracelular de DM4 através de clivagem proteolítica. O DM4 provoca a disrupção da rede microtubular na célula, resultando na paragem do ciclo celular e em morte celular por apoptose.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Com a dose recomendada aprovada, o mirvetuximab soravtansina não causou aumentos médios > 10 mseg no intervalo QTc, com base nos resultados da análise da concentração no intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo IMGN853-0416 (MIRASOL)

A eficácia e a segurança do mirvetuximab soravtansina foram estudadas no Estudo IMGN853-0416, um estudo de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, controlado com ativo, de dois braços, que incluiu doentes com cânceros epiteliais do ovário, primários do peritônio ou das trompas de Falópio, serosos, de alto grau, resistentes a platina, cujos tumores (incluindo tecido de arquivo) eram FRα positivos, conforme determinado pelo ensaio FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx ($\geq 75\%$ de células tumorais viáveis com uma intensidade de coloração da membrana por imuno-histoquímica (IHC) moderada (2) e/ou forte (3)).

A doença resistente a platina foi definida como um CEO que recidivou num período de 6 meses após a última dose de platina.

O estudo excluiu as doentes com doença primária refratária a platina, doentes com um índice de ECOG ≥ 2 e doentes com doenças da córnea ativas ou crônicas, afeções oculares com necessidade de tratamento continuado, neuropatia periférica de grau ≥ 2 ou DPI não infecciosa/pneumonite.

As doentes foram aleatorizadas numa razão de 1:1, de modo a receberem ELAHERE 6 mg/kg AIBW IV (N = 227), no Dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, ou uma das seguintes quimioterapias (N = 226), conforme decidido pelo investigador antes da aleatorização:

- Paclitaxel (Pac) 80 mg/m² administrado uma vez por semana, num ciclo de 4 semanas;
- Doxorrubicina lipossômica peguilada (DLP) 40 mg/m² administrada uma vez, em intervalos de 4 semanas;
- Topotecano (Topo) 4 mg/m² administrado nos Dias 1, 8 e 15, em intervalos de 4 semanas, ou durante 5 dias consecutivos a 1,25 mg/m² durante os Dias 1-5 de cada ciclo de 21 dias

A aleatorização foi estratificada em função do número de linhas terapêuticas prévias (1 vs. 2 vs. 3) e da quimioterapia à escolha do Investigador (*Investigator's choice of chemotherapy* - IC Chemo) (Pac vs. DLP vs. Topo). O tratamento foi administrado até à progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável.

A medida do objetivo de eficácia primário foi a sobrevivência livre de progressão (*progression free survival* - PFS), com base na avaliação do investigador, utilizando os critérios RECIST 1.1. A taxa de resposta global (*objective response rate* - ORR) e a sobrevivência global (*Overall Survival* - OS) constituíram as medidas chave dos objetivos de eficácia secundários.

No total, foram aleatorizadas 453 doentes. A idade mediana era de 63 anos (intervalo: 29 a 88 anos) e as doentes eram predominantemente caucasianas (66%; 12% asiáticas). A maior parte das doentes (80%) tinham cancro do ovário de origem epitelial; 11% tinham cancro das trompas de Falópio; 8% tinham carcinoma primário do peritônio; estes eram todos (100%) serosos de alto grau, em termos histológicos. Aproximadamente, metade das doentes (47%) tinham recebido 3 terapêuticas sistêmicas prévias, 39% tinham recebido 2 linhas prévias e 14% das doentes tinham recebido 1 linha prévia. A maioria das doentes tinha recebido um inibidor da poli ADP ribose polimerase (PARP) previamente (55%) e bevacizumab previamente (62%). O intervalo sem agentes à base de platina após a linha terapêutica mais recente era ≤ 3 meses em 41% das doentes e de 3 a 6 meses em 58% das doentes. Cinquenta e cinco por cento (55%) das doentes tinham um índice de desempenho do ECOG de 0 e 44% tinham um ECOG de 1.

A análise primária demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da PFS e OS para doentes aleatorizadas para ELAHERE em comparação com o a quimioterapia à escolha do Investigador.

A Tabela 5 resume os resultados da eficácia do estudo IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tabela 5: Resultados da eficácia do Estudo IMGN853-0416

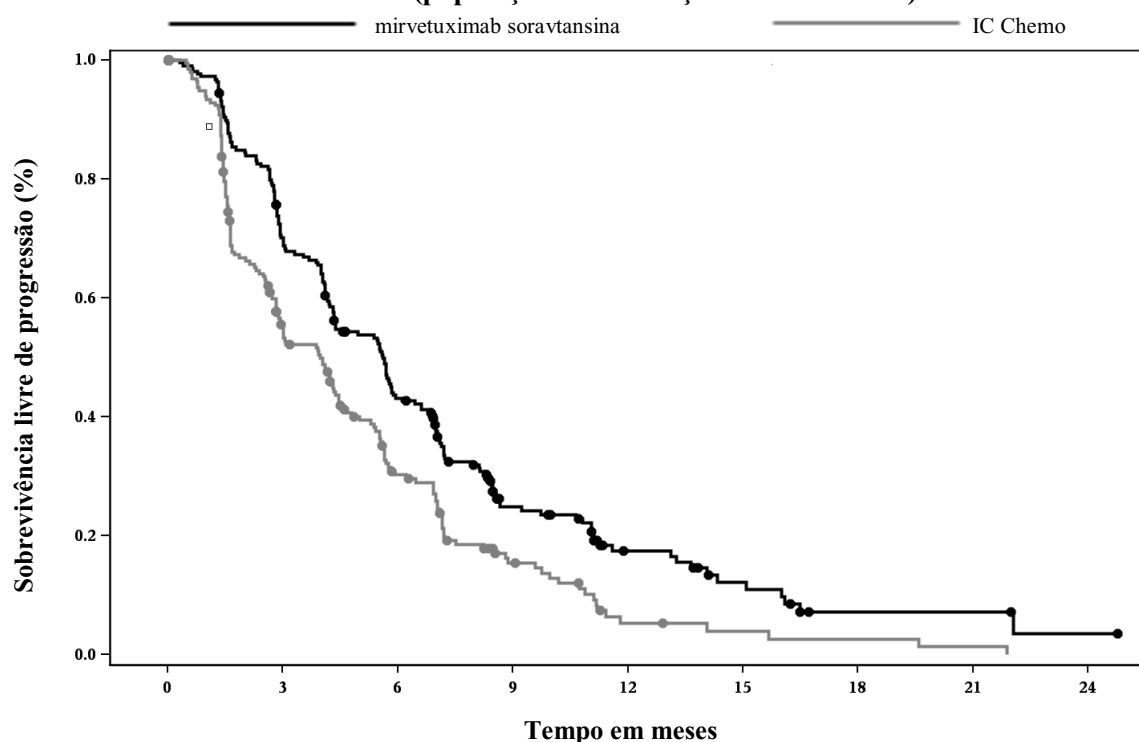
Parâmetro da eficácia	ELAHERE N = 227	Quimioterapias à escolha do Investigador N = 226
Sobrevivência livre de progressão (PFS) conforme avaliado pelo investigador		
Número de acontecimentos (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediana, meses (IC 95%)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Razão de risco (IC 95%)	0,65 (0,521; 0,808)	
valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Sobrevivência global (OS)		
Número de acontecimentos (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediana, meses (IC 95%)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Razão de risco (IC 95%)	0,67 (0,504; 0,885)	
valor de <i>p</i>	0,0046*	

Fecho de dados 06 Março 2023.

*: limite da eficácia pré-determinado = 0,01313, bilateral (ajustado em função do número de mortes observadas 204).

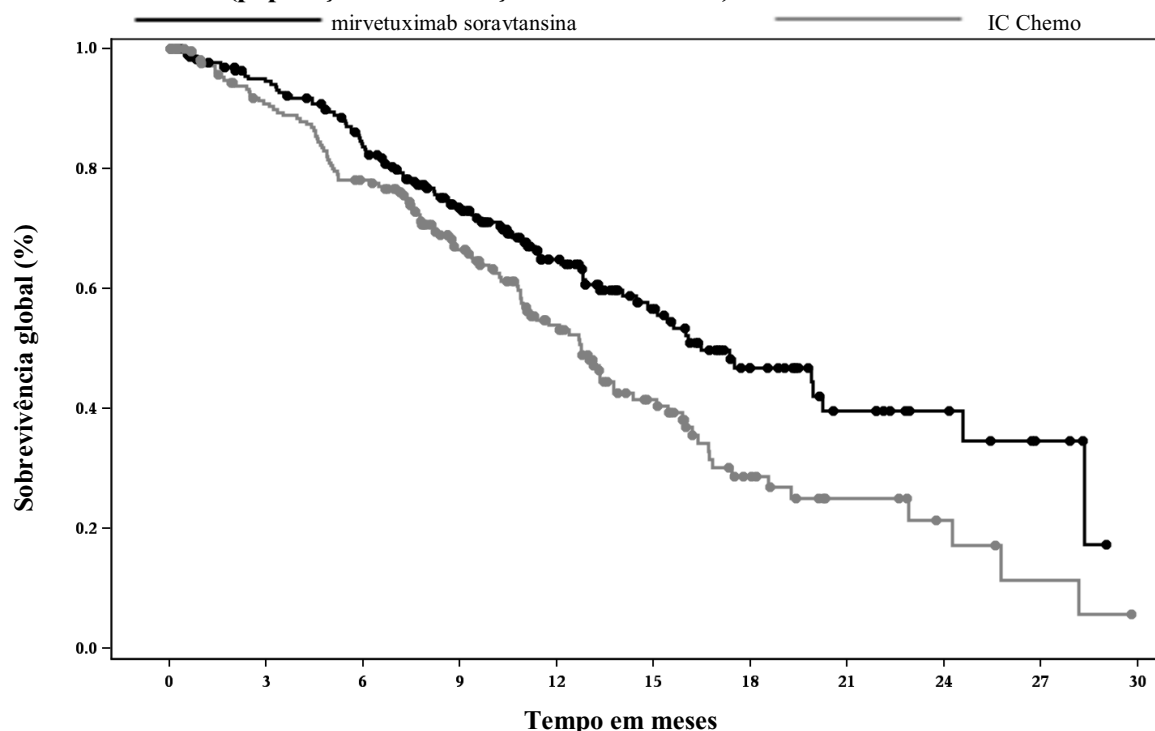
As curvas de Kaplan Meier para a PFS (seguimento mediano de 11,2 meses) e a OS (seguimento mediano de 13,1 meses) avaliadas pelo Investigador estão apresentadas na Figura 1 e Figura 2.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por braço de tratamento no estudo MIRASOL (população com intenção de tratamento)



	Número em risco								
Mirvetuximab soravtansina	227	151	89	38	18	10	3	3	1
IC Chemo	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no estudo MIRASOL (população com intenção de tratamento)



	Número em risco										
Mirvetuximab soravtansina	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
IC Chemo	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Numa análise descritiva adicional com um seguimento mediano de 20,3 meses, os resultados da OS foram consistentes com a análise primária.

Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármaco (AcFx) com frequência. Não se observou qualquer evidência de um impacto dos AcFx na farmacocinética, eficácia ou segurança, contudo, os dados são ainda limitados.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ELAHERE em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do carcinoma do ovário, no tratamento do carcinoma das trompas de Falópio e no tratamento do carcinoma primário do peritонеu (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética foi caracterizada após a administração aos doentes de mirvetuximab soravtansina nas doses de 0,161 mg/kg a 8,71 mg/kg de AIBW (i.e., 0,0268 vezes a 1,45 vezes a dose recomendada aprovada de 6 mg/kg de AIBW), exceto quando que de outro modo observado.

A Tabela 6 resume os parâmetros de exposição do mirvetuximab soravtansina, do DM4 não conjugado e do seu metabolito S-metil-DM4, depois da administração após o primeiro ciclo (3 semanas) de mirvetuximab soravtansina 6 mg/kg às doentes. Foram observadas concentrações máximas de mirvetuximab soravtansina perto do final da perfusão intravenosa, enquanto que foram observadas concentrações máximas de DM4 não conjugado no segundo dia após a administração de mirvetuximab soravtansina, e as concentrações máximas de S-metil-DM4 foram observadas, aproximadamente, 3 dias após a administração de mirvetuximab soravtansina. As concentrações no estado de equilíbrio

do mirvetuximab soravtansina, DM4 e S-metil-DM4 foram atingidas após 1 ciclo de tratamento. A acumulação de mirvetuximab soravtansina, DM4 e S-metil-DM4 foi mínima após a administração repetida de mirvetuximab soravtansina.

Tabela 6: Parâmetros de exposição do mirvetuximab soravtansina, DM4 não conjugado e S-metil DM4 após o primeiro ciclo de tratamento de 6 mg/kg de mirvetuximab soravtansina

	Média de Mirvetuximab soravtansina (± DP)	Média de DM4 não conjugado (± DP)	Média de S-metil-DM4 (± DP)
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	1848 (± 1585) h*ng/ml

C_{max} = concentração máxima, AUC_{tau} = área sob a curva da concentração vs. tempo ao longo do intervalo posológico (21 dias).

Absorção

O mirvetuximab soravtansina é administrado na forma de uma perfusão intravenosa. Não foram efetuados estudos com outras vias de administração.

Distribuição

O volume de distribuição médio (± DP) no estado de equilíbrio do mirvetuximab soravtansina foi de 2,63 (± 2,98) l. A ligação do DM4 e do S-metil DM4 às proteínas do plasma humano foi > 99%, *in vitro*.

Biotransformação

Prevê-se que a porção de anticorpo monoclonal do mirvetuximab soravtansina seja metabolizada em pequenos peptídeos por vias catabólicas. O DM4 não conjugado e o S-metil-DM4 são metabolizados pela CYP3A4. No plasma humano, o DM4 e o S-metil DM4 foram identificados como sendo os principais metabolitos em circulação, correspondendo a, aproximadamente, 0,4% e 1,4% da AUC do mirvetuximab soravtansina, respetivamente.

Eliminação

A depuração plasmática total média (± DP) do mirvetuximab soravtansina foi de 18,9 (± 9,8) ml/hora. A semivida média na fase terminal do mirvetuximab soravtansina após a primeira dose foi de 4,9 dias. No caso do DM4 não conjugado, a depuração plasmática total média (± DP) foi de 14,5 (± 4,5) l/hora e a semivida média na fase terminal foi de 2,8 dias. No caso do S-metil-DM4, a depuração plasmática total média (± DP) foi de 5,3 (± 3,4) l/hora e a semivida média na fase terminal foi de 5,1 dias. Estudos *in vitro* e não clínicos *in vivo* indicam que o DM4 e o S-metil-DM4 são primariamente metabolizados pela CYP3A4 e eliminados por excreção biliar nas fezes.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do mirvetuximab soravtansina com base na idade (32 a 89 anos), raça (caucasiana, negra ou asiática), peso corporal (36 a 136 kg), compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total ≤ LSN e qualquer AST > LSN ou bilirrubina total > 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST) ou compromisso renal ligeiro a moderado (CLcr ≥ 30 e < 90 ml/min).

Desconhece-se a farmacocinética do mirvetuximab soravtansina em doentes com compromisso hepático moderado a grave (bilirrubina total > 1,5 LSN com qualquer AST) ou com compromisso renal grave (CLcr 15 a 30 ml/min).

Estudos de interação medicamentosa

Estudos in vitro

Enzimas do citocromo P450 (CYP): O DM4 não conjugado é um inibidor da CYP3A4 dependente do tempo. O DM4 não conjugado e o S-metil DM4 não são inibidores diretos da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A. O DM4 e o S-metil DM4 não são indutores da CYP1A2, CYP2B6, ou da CYP3A4.

Sistemas transportadores: O DM4 não conjugado e o S-metil DM4 são substratos da gp-P mas não são inibidores da gp-P.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os órgãos alvo identificados com a administração de uma dose única de mirvetuximab soravtansina em macacos cinomolgos limitaram-se à pele e à depleção celular da medula óssea e do tecido linfóide. A administração repetida da dose em macacos cinomolgos e em coelhos *Dutch-belted*, também indicaram achados oftálmicos, incluindo microquistos da córnea, pigmentação, atenuação e degeneração/necrose do epitélio da córnea. Estes achados dependeram da intensidade da dose (dose e esquema posológico), tendo sido observados menos achados em termos globais e uma recuperação dos referidos achados com o esquema posológico em intervalos de 3 semanas (o esquema posológico clínico).

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o mirvetuximab soravtansina ou o DM4.

O DM4 e o S-metil DM4 não foram mutagênicos no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames). O DM4 e o S-metil DM4 resultaram em micronúcleos em eritrócitos policromáticos.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com o mirvetuximab soravtansina.

Não foram realizados estudos de fertilidade com o mirvetuximab soravtansina ou com o DM4. Não existem dados sobre o efeito de ELAHERE na fertilidade humana. Contudo, uma vez que o mecanismo de ação de ELAHERE leva à disrupção dos microtúbulos e à morte das células em divisão rápida, existe o potencial para efeitos sobre a fertilidade relacionados com o fármaco.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial (E260)
Acetato de sódio (E262)
Sacarose
Polissorbato 20 (E432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

ELAHERE é incompatível com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

5 anos

Solução diluída

Após a diluição, a estabilidade química e física foi demonstrada entre 1 mg/ml e 2 mg/ml durante 8 horas a uma temperatura entre 15 °C – 25 °C ou durante 24 horas a uma temperatura entre 2 °C – 8 °C seguidas de 8 horas a uma temperatura entre 15 °C – 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição impeça o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação durante o uso são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na vertical, no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, com uma rolha de borracha de butilo e um selo de alumínio com uma tampa destacável de polipropileno azul *Royal*, contendo 20 ml de concentrado para solução.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ELAHERE é um medicamento citotóxico. Siga os procedimentos especiais de manuseamento e eliminação aplicáveis.

Preparação

- Calcular a dose (mg) (com base no AIBW da doente), o volume total (ml) de solução necessária e o número de frascos para injetáveis de ELAHERE necessários (ver secção 4.2). Será necessário mais do que um frasco para injetáveis para obter uma dose completa.
- Retirar os frascos para injetáveis de ELAHERE do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente.
- Os medicamentos parentéricos devem ser visualmente inspecionados quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. ELAHERE é uma solução incolor, límpida a ligeiramente opalescente.
- O medicamento não deve ser utilizado se a solução estiver descorada ou turva ou se houver presença de partículas estranhas.
- Agitar cuidadosamente e inspecionar cada frasco para injetáveis antes de retirar o volume de dose calculado de ELAHERE para posterior diluição. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Utilizando uma técnica assética, retirar o volume de dose calculado de ELAHERE para posterior diluição. Cada frasco para injetáveis contém um sobre-enchimento que permite retirar a quantidade indicada no rótulo.

- ELAHERE não contém conservantes e destina-se apenas para uma dose única. Eliminar qualquer solução remanescente não usada no frasco para injetáveis.

Diluição

- ELAHERE deve ser diluído antes da administração com glucose a 5% para perfazer uma concentração final de 1 mg/ml a 2 mg/ml.
- ELAHERE não é compatível com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). ELAHERE não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos ou fluidos intravenosos.
- Determinar o volume de glucose a 5% necessário para atingir a concentração final da substância ativa diluída. Remover o excesso de glucose a 5% de um saco intravenoso pré-cheio ou adicionar o volume calculado de glucose a 5% a um saco intravenoso estéril vazio. Depois, adicionar o volume de dose calculado de ELAHERE ao saco intravenoso.
- Misturar cuidadosamente a solução diluída invertendo lentamente o saco várias vezes, de modo a assegurar uma mistura uniforme. Não agitar ou sacudir.
- Se a solução para perfusão diluída não for imediatamente utilizada, conservar a solução de acordo com a secção 6.3. Se refrigerado, permitir que o saco de perfusão atinja a temperatura ambiente antes da administração. Após a refrigeração, administrar as soluções de perfusão diluídas no período de 8 horas (incluindo o tempo de perfusão).
- Não congelar a solução de perfusão preparada.

Administração

- Inspeccionar visualmente o saco de perfusão intravenosa de ELAHERE para ver se existem partículas em suspensão e descoloração antes da administração.
- Administrar as pré-medicações antes da administração de ELAHERE (ver secção 4.2).
- Administrar ELAHERE apenas através de uma perfusão intravenosa, utilizando um filtro em linha de poliétersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 µm. Não substituir outros materiais de membrana.
- Deve evitar-se a utilização de dispositivos de administração contendo Di-2-etil-hexil ftalato (DEHP).
- Administrar a dose inicial através de uma perfusão intravenosa, a uma velocidade de 1 mg/min. Se for bem tolerada após 30 minutos a 1 mg/min, a velocidade de perfusão pode ser aumentada para 3 mg/min. Se for bem tolerada após 30 minutos a 3 mg/min, a velocidade de perfusão pode ser aumentada para 5 mg/min.
- Se não ocorrerem quaisquer reações relacionadas com a perfusão com a dose anterior, as perfusões subsequentes devem ser iniciadas com a velocidade máxima tolerada e poderá aumentar-se para uma velocidade de perfusão máxima de 5 mg/min, conforme seja tolerada.
- Após a perfusão, irrigar a linha intravenosa com glucose a 5%, de modo a assegurar a administração da dose completa. Não utilizar quaisquer outros fluidos intravenosos para a irrigação.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1866/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de novembro de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/EC e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ELAHERE 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
mirvetuximab soravtansina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 5 mg de mirvetuximab soravtansina. Um frasco para injetáveis contém 100 mg de mirvetuximab soravtansina em 20 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial (E260), acetato de sódio (E262), sacarose, polissorbato 20 (E432), água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
100 mg/20 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após a diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico
Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1866/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ELAHERE 5 mg/ml concentrado estéril
mirvetuximab soravtansina
Via IV após a diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV após a diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/20 ml

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para a doente

ELAHERE 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão mirvetuximab soravtansina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é ELAHERE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ELAHERE
3. Como é administrado ELAHERE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ELAHERE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ELAHERE e para que é utilizado

O que é ELAHERE

ELAHERE é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa mirvetuximab soravtansina.

Para que é utilizado ELAHERE

ELAHERE é utilizado para tratar adultas com os seguintes cancros:

- cancro do ovário
- cancro das trompas de Falópio (um de dois tubos compridos e finos que ligam os ovários ao útero)
- carcinoma primário do peritoneu (cancro que se forma nos tecidos que revestem a parede abdominal e revestem os órgãos no abdómen, e que não se disseminou de outra parte do corpo)

É utilizado em doentes cujas células cancerígenas possuem uma proteína na superfície chamada recetor alfa de folato (FR α) e que não responderam anteriormente ou já não estão a responder ao tratamento com quimioterapia à base de platina e que já receberam um a três tratamentos prévios.

Como funciona ELAHERE

ELAHERE funciona ao identificar e ligar-se às células cancerígenas que possuem a proteína FR α . Isto poderá impedir as células cancerígenas de crescerem e pode ajudar a impedir que a doença se dissemine.

O seu médico irá assegurar que fez um exame que confirma que é elegível para receber ELAHERE. Este exame é feito no tecido de uma biopsia do seu tumor. Se tiver tecido disponível de uma cirurgia prévia ou biopsia, esse tecido pode ser analisado.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver quaisquer perguntas sobre como ELAHERE funciona ou porque é que este medicamento foi receitado para si.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ELAHERE

Não pode receber ELAHERE

- se tem alergia ao mirvetuximab soravtansina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro **antes de lhe ser administrado ELAHERE** se:

- tem problemas de visão ou nos olhos para os quais toma medicamentos ou que precisam de monitorização
- tem uma lesão nos nervos dos braços e pernas; os sintomas poderão incluir dormência, formigueiro ou fraqueza
- está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Isto porque ELAHERE pode prejudicar o seu bebé por nascer.

Procure cuidados médicos urgentes se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves (ver secção 4) durante ou após o tratamento:

- **Problemas nos olhos:** ELAHERE pode causar problemas graves nos olhos, tais como perda de visão, lesão na córnea (a camada transparente na parte da frente do olho; queratopatia), olhos secos, sensibilidade anormal dos olhos à luz (fotofobia) ou dor nos olhos. É importante que comunique imediatamente quaisquer novos problemas nos olhos ou um agravamento dos mesmos antes do início de cada ciclo de tratamento. Para ajudar com alguns destes problemas, recomenda-se que utilize gotas lubrificantes para os olhos durante o tratamento. Se os seus olhos tiverem outros efeitos indesejáveis, o seu médico poderá recomendar gotas oftálmicas adicionais que contêm corticosteroides. Irá ser observada por um oftalmologista antes de iniciar o tratamento. Não deve utilizar lentes de contacto durante o tratamento com ELAHERE, a menos que o seu médico ou oftalmologista lhe diga. Ver “Cuidados a ter com os olhos” na secção 3 para obter mais informação.
- **Inflamação nos pulmões:** Pode ocorrer formação de tecido cicatricial nos pulmões (doença pulmonar intersticial), grave e potencialmente fatal, incluindo inflamação dos pulmões, nas doentes submetidas a tratamento com ELAHERE. O seu médico irá monitorizá-la para ver se existem sinais de inflamação pulmonar. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver tosse, pieira, dor no peito ou dificuldade ao respirar.
- **Lesão dos nervos nos braços e pernas:** A lesão dos nervos nos seus braços e pernas pode ser grave em algumas doentes tratadas com ELAHERE. O seu médico irá monitorizá-la para ver se existem sinais de lesão nos nervos. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas de lesão nos nervos, tais como sensações do tipo dormência, formigueiro, alfinetadas (parestesia), ardor, dor, fraqueza muscular ou uma sensação desagradável e anormal do sentido do tato (disestesia) nos seus braços ou pernas.
- **Reações relacionadas com a perfusão:** Estas podem acontecer durante ou pouco depois de receber uma perfusão com ELAHERE. Para minimizar o risco destas reações, o seu médico irá dar-lhe alguns medicamentos, ver “Medicamentos administrados antes da perfusão” na secção 3. Em caso de reações graves, o seu médico irá parar a perfusão de imediato e dar-lhe-a medicação para tratar a reação.

Se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis listados acima, o seu médico poderá suspender ou reduzir o tratamento até os sintomas se resolverem. Em casos mais graves, o tratamento será permanentemente descontinuado.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não pode ser administrado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e ELAHERE

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui:

- medicamentos obtidos com ou sem receita médica
- vitaminas e suplementos à base de plantas

Isto porque alguns medicamentos poderão afetar o modo como ELAHERE funciona. Além disso, ELAHERE poderá afetar o modo como outros medicamentos funcionam.

Os seguintes medicamentos poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis de ELAHERE ao aumentar a quantidade de ELAHERE no sangue. Estes medicamentos incluem:

- ceritinib (para tratar o cancro do pulmão de não pequenas células)
- claritromicina (para tratar infeções bacterianas)
- cobicistat, ritonavir (para tratar o VIH/SIDA)
- idelalisib (para tratar certos cancros do sangue)
- itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol (para tratar infeções fúngicas)
- nefazodona (para tratar a depressão)
- telitromicina (para tratar uma infeção chamada pneumonia adquirida na comunidade)

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não utilize ELAHERE se estiver grávida pois poderá prejudicar o seu bebé por nascer.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se for uma mulher com capacidade para engravidar:

- Ser-lhe-á pedido que faça um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com ELAHERE.
- Tem de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e até 7 meses após a última dose de ELAHERE.
- Informe o seu médico imediatamente, se ficar grávida durante o tratamento ou no período de 7 meses após a última dose de ELAHERE.
- Não amamente durante o tratamento e até 1 mês após a última dose. ELAHERE poderá passar para o leite humano.
- Desconhece-se se este medicamento poderá afetar a sua capacidade para engravidar (fertilidade). Contudo, dado o modo como o medicamento atua, é possível ocorrerem problemas de fertilidade durante o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

ELAHERE poderá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Não conduza, não utilize ferramentas nem opere com máquinas quando tiver qualquer um dos sintomas seguintes e até estes melhorarem por completo:

- visão turva
- lesão num nervo que provoca dor, dormência ou fraqueza nas mãos, braços ou pés
- sentir-se muito cansada (fadiga)
- ou tonturas

ELAHERE contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

ELAHERE contém polissorbato

Este medicamento contém 2,11 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver quaisquer alergias conhecidas.

3. Como é administrado ELAHERE

ELAHERE ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro com experiência na utilização de medicamentos contra o cancro.

Irá receber ELAHERE através de uma perfusão (gota-a-gota) na sua veia.

- O seu médico irá calcular a sua dose com base no seu peso corporal.
- Ser-lhe-á dada uma perfusão uma vez a cada 3 semanas, em ciclos de tratamento de 21 dias
- Cada perfusão demora entre 2 a 4 horas.

Ser-lhe-á dado ELAHERE enquanto o seu médico considerar que está a beneficiar com o tratamento.

Medicamentos administrados antes da perfusão

O seu médico irá dar-lhe os seguintes medicamentos cerca de 30 minutos antes de cada perfusão:

- Corticosteroides (tal como a dexametasona) para ajudar a prevenir a inflamação
- Anti-histamínicos (tal como a difenidramina) para ajudar a prevenir reações alérgicas
- Antipiréticos (tal como o paracetamol) para baixar a febre

O seu médico também poderá dar-lhe corticosteroides no dia antes da sua perfusão, se tiver tido anteriormente reações relacionadas com a perfusão.

O seu médico irá ainda dar-lhe um medicamento para reduzir as náuseas e os vómitos antes de cada dose, e daí em diante conforme seja necessário.

Cuidados a ter com os olhos

Um oftalmologista irá examinar os seus olhos antes de começar o tratamento com ELAHERE.

- Antes de cada ciclo de tratamento de 21 dias, é importante informar o seu médico ou oftalmologista se tiver quaisquer novos problemas nos olhos ou um agravamento dos mesmos.
- Se desenvolver problemas moderados ou graves nos olhos durante o tratamento, o seu médico poderá reduzir a sua dose de ELAHERE até os seus problemas nos olhos melhorarem.
- O seu médico poderá ajustar, suspender ou parar permanentemente o tratamento com ELAHERE, se os seus problemas nos olhos se agravarem.

Lentes de contacto

- Não use lentes de contacto durante o tratamento com ELAHERE, a menos que o seu médico ou oftalmologista lhe diga que o pode fazer.

Gotas para os olhos

- É recomendado utilizar gotas lubrificantes para os olhos quando necessário, durante o tratamento com ELAHERE. Se tiver efeitos indesejáveis moderados ou graves nos olhos, o seu médico poderá recomendar que administre gotas esteroides para os olhos.
 - Aplique as suas gotas esteroides para os olhos conforme instruído pelo seu médico.
 - Espere, pelo menos, 15 minutos após utilizar as gotas esteroides para os olhos antes de aplicar as gotas lubrificantes para os olhos.

Alterações da sua dose se tiver efeitos indesejáveis

O seu médico irá ajustar a sua dose de ELAHERE se tiver quaisquer efeitos indesejáveis (ver secção 4, Efeitos indesejáveis possíveis).

Se lhe for administrado mais ELAHERE do que deveria receber

Uma vez que a perfusão é-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro especialista, é pouco provável que ocorra uma sobredosagem. Se receber demasiado medicamento, o seu médico irá monitorizá-la cuidadosamente.

Se houver uma dose de ELAHERE que não é administrada

Se se esquecer ou faltar a uma consulta de perfusão, ligue para o seu médico ou para o seu centro de tratamento para agendar outra consulta, assim que possível. Não espere até à sua próxima visita programada. Para que o tratamento seja totalmente eficaz, é muito importante não falhar qualquer dose, a não ser que seja recomendado pelo seu médico.

Se parar o tratamento com ELAHERE

Não deve parar o tratamento sem primeiro falar com o seu médico.

O tratamento com ELAHERE geralmente requer um número de ciclos de tratamento. O número de perfusões que irá receber depende do modo como o seu cancro está a responder ao tratamento. Por conseguinte, deve continuar a receber ELAHERE, mesmo se vir que os seus sintomas estão a melhorar e até o seu médico decidir que deve parar o tratamento com ELAHERE.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico de imediato se notar qualquer um dos sintomas dos seguintes efeitos indesejáveis graves. Poderá ter apenas um ou alguns destes sintomas. Os sinais ou sintomas poderão incluir:

Muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- **Problemas nos olhos:** lesão na córnea (a camada transparente na parte da frente do olho) (queratopatia), opacidade do cristalino (cataratas), visão turva, sensibilidade à luz (fotofobia), dor nos olhos e olho seco.
- **Inflamação nos pulmões:** dificuldade em respirar, tosse e formação de cicatrizes nos pulmões (observadas nas radiografias). Outros sintomas causados por níveis baixos de oxigénio podem incluir confusão, sensação de inquietação, frequência cardíaca rápida ou pele azulada.
- **Lesão de um nervo nos braços e pernas:** formigueiro, dormência, sensação de ardor, dor, fraqueza muscular, ou uma sensação desagradável e anormal ao toque nos braços ou pernas.

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)

- **Reações relacionadas com a perfusão ou hipersensibilidade:** tensão arterial baixa, febre, arrepios, náuseas, vômitos, dores de cabeça, sensação de atordoamento, dificuldade em respirar, pieira, erupção na pele, rubor (vermelhidão), inchaço da face ou em redor dos olhos, espirros, comichão, e dor nos músculos ou nas articulações.

Se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis graves listados acima, o seu médico poderá suspender ou reduzir o tratamento até os sintomas se resolverem. Em casos mais graves, o tratamento será permanentemente descontinuado.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis

Muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- infeção do trato urinário (ITU)
- perda de apetite
- dor de cabeça
- barriga inchada (distensão abdominal)
- dor de barriga (abdominal)

- diarreia
- prisão de ventre
- enjoos (náuseas) ou vômitos
- dor nas articulações (artralgia)
- sentir-se cansada

Observado nas análises ao sangue

- níveis baixos de glóbulos vermelhos, o que leva a uma sensação de cansaço e palidez (anemia)
- níveis baixos de plaquetas no sangue, o que pode levar a sangramento e formação de nódulos negros (trombocitopenia)
- níveis baixos de magnésio no sangue, o que pode levar a náuseas, fraqueza, tremores, câibras ou um batimento irregular do coração (hipomagnesemia)
- níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) e de alanina aminotransferase (ALT) o que demonstra problemas de fígado

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)

- desidratação
- dificuldade em adormecer e em continuar a dormir, e má qualidade do sono (insônia)
- alterações do paladar (disgeusia)
- tonturas
- tensão arterial alta (hipertensão)
- acumulação de líquido na barriga (abdômen) (ascite)
- subida do ácido do estômago pelo esófago (doença do refluxo gastroesofágico)
- inflamação do revestimento da boca (estomatite)
- indigestão (dispepsia)
- comichão na pele (prurido)
- dor nos músculos (mialgia)
- dor nas costas
- dor nos braços, mãos, pernas e pés
- espasmos nos músculos
- perda de peso

Observado nas análises ao sangue

- níveis baixos de neutrófilos, o que pode afetar a capacidade do seu corpo para combater infecções (neutropenia)
- níveis baixos de potássio no sangue, o que pode levar a fraqueza, câibras musculares, dormência e problemas no ritmo cardíaco (hipocaliemia)
- níveis elevados de bilirrubina no sangue, o que pode levar a amarelecimento da pele ou olhos (hiperbilirrubinemia)
- níveis elevados de fosfatase alcalina (FA) e de gama-glutamyl transferase (GGT), o que demonstra problemas de fígado

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ELAHERE

ELAHERE será conservado pelo médico e farmacêutico no hospital ou clínica.

Para conservar ELAHERE corretamente:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior e do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar os frascos para injetáveis na vertical, no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.
- Se a solução preparada não for utilizada imediatamente, esta pode ser conservada à temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) durante um período máximo de 8 horas (incluindo o tempo de perfusão), ou no frigorífico (2 °C - 8 °C) durante um período máximo de 24 horas e depois à temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) durante um período máximo de 8 horas (incluindo o tempo de perfusão).
- Não utilizar este medicamento se notar que a solução está turva ou descorada.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. O farmacêutico hospitalar irá deitar fora quaisquer medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ELAHERE

- A substância ativa é o mirvetuximab soravtansina. Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 100 mg de mirvetuximab soravtansina numa concentração de 5 mg/ml.
- Os outros componentes são ácido acético glacial (E260), acetato de sódio (E262), sacarose, polissorbato 20 (E432) e água para preparações injetáveis (ver secção 2, “ELAHERE contém sódio” e “ELAHERE contém polissorbato”).

Qual o aspeto de ELAHERE e conteúdo da embalagem

O medicamento é uma solução incolor, límpida a ligeiramente opalescente. É apresentado num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha, um selo de alumínio e uma tampa destacável em azul *Royal*.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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.

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Tel: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Para ouvir ou pedir uma cópia deste folheto em <Braille>, <caracteres grandes> ou <áudio>, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

ELAHERE é um medicamento citotóxico. Siga os procedimentos especiais de manuseamento e eliminação aplicáveis.

Preparação

- Calcular a dose (mg) (com base no peso corporal ideal ajustado [*adjusted ideal body weight* – AIBW] da doente), o volume total (ml) de solução necessária e o número de frascos para injetáveis de ELAHERE necessários. Será necessário mais do que um frasco para injetáveis para obter uma dose completa.
- Retirar os frascos para injetáveis de ELAHERE do frigorífico e deixar atingir a temperatura ambiente.
- Os medicamentos parentéricos devem ser visualmente inspecionados quanto à presença de partículas em suspensão e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. ELAHERE é uma solução incolor, límpida a ligeiramente opalescente.
- O medicamento não deve ser utilizado se a solução estiver descorada ou turva ou se houver presença de partículas estranhas.
- Agitar cuidadosamente e inspecionar cada frasco para injetáveis antes de retirar o volume de dose calculado de ELAHERE para posterior diluição. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Utilizando uma técnica assética, retirar o volume de dose calculado de ELAHERE para posterior diluição. Cada frasco para injetáveis contém um sobre-enchimento que permite retirar a quantidade indicada no rótulo.
- ELAHERE não contém conservantes e destina-se apenas para uma dose única. Eliminar qualquer solução remanescente não usada no frasco para injetáveis.

Diluição

- ELAHERE deve ser diluído antes da administração com glucose a 5% para perfazer uma concentração final de 1 mg/ml a 2 mg/ml.
- ELAHERE não é compatível com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). ELAHERE não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos ou fluidos intravenosos.
- Determinar o volume de glucose a 5% necessário para atingir a concentração final da substância ativa diluída. Remover o excesso de glucose a 5% de um saco intravenoso pré-cheio ou adicionar o volume calculado de glucose a 5% a um saco intravenoso estéril vazio. Depois, adicionar o volume de dose calculado de ELAHERE ao saco intravenoso.
- Misturar cuidadosamente a solução diluída invertendo lentamente o saco várias vezes, de modo a assegurar uma mistura uniforme. Não agitar ou sacudir.
- Após a diluição, a estabilidade química e física foi demonstrada entre 1 mg/ml e 2 mg/ml durante 8 horas a uma temperatura entre 15 °C – 25 °C ou durante 24 horas a uma temperatura entre 2 °C – 8 °C seguidas de 8 horas a uma temperatura entre 15 °C – 25 °C.
- De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição impeça o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação durante o uso são da responsabilidade do utilizador.
- Se a solução para perfusão diluída não for imediatamente utilizada, conservar a solução de acordo com a secção 6.3 do Resumo das Características do Medicamento. Se refrigerado, permitir que o saco de perfusão atinja a temperatura ambiente antes da administração. Após a

refrigeração, administrar as soluções de perfusão diluídas no período de 8 horas (incluindo o tempo de perfusão).

- Não congelar a solução de perfusão preparada.

Administração

- Inspecionar visualmente o saco de perfusão intravenosa de ELAHERE para ver se existem partículas em suspensão e descoloração antes da administração.
- Administrar as pré-medicações antes da administração de ELAHERE (ver secção 4.2).
- Administrar ELAHERE apenas através de uma perfusão intravenosa, utilizando um filtro em linha de poliétersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 µm. Não substituir outros materiais de membrana.
- Deve evitar-se a utilização de dispositivos de administração contendo Di-2-etil-hexil ftalato (DEHP).
- Administrar a dose inicial através de uma perfusão intravenosa, a uma velocidade de 1 mg/min. Se for bem tolerada após 30 minutos a 1 mg/min, a velocidade de perfusão pode ser aumentada para 3 mg/min. Se for bem tolerada após 30 minutos a 3 mg/min, a velocidade de perfusão pode ser aumentada para 5 mg/min.
- Se não ocorrerem quaisquer reações relacionadas com a perfusão com a dose anterior, as perfusões subsequentes devem ser iniciadas com a velocidade máxima tolerada, e poderá aumentar-se para uma velocidade de perfusão máxima de 5 mg/min, conforme seja tolerada.
- Após a perfusão, irrigar a linha intravenosa com glucose a 5%, de modo a assegurar a administração da dose completa. Não utilizar quaisquer outros fluidos intravenosos para a irrigação.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.