

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELAHERE 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține mirvetuximab soravtansine 5 mg.
Un flacon conține mirvetuximab soravtansine 100 mg în 20 ml.

Mirvetuximab soravtansine este un conjugat anticorp-medicament (CAM) care țintește FR α . CAM constă dintr-un anticorp monoclonal anti-FR α de subtip IgG1 produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc și atașat printr-un liant clivabil (ester al acidului butanoic, 4-(2-piridinilditio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pirolidinil)) la un maitansinoid DM4, un agent anti-tubulină. Mirvetuximab soravtansine conține în medie 3,4 molecule de încărcare DM4 legate de anticorpul anti-FR α .

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 2,11 mg de polisorbit 20 per fiecare flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ELAHERE în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau peritoneal primar, seros de grad înalt, rezistent la terapia pe bază de săruri de platină, cu receptor de folat alfa (FR α) pozitiv, cărora li s-au administrat una până la trei scheme anterioare de tratament sistemic (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ELAHERE trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Selecția pacienților

Paciențele eligibile trebuie să aibă statusul tumoral FR α definit ca $\geq 75\%$ de celule tumorale viabile care demonstrează o colorație moderată (2+) și/sau puternică (3+) la nivelul membranei prin imunohistochimie (IHC), evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical de diagnostic *in vitro* (DIV) cu

marcaj CE, cu scopul vizat corespunzător. Dacă nu este disponibil un DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat.

Doze

Doza recomandată de ELAHERE este de 6 mg/kg greutate corporală ideală ajustată (GCIA), administrată o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 zile) sub formă de perfuzie intravenoasă, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Dozarea pe baza GCIA reduce variabilitatea expunerii pentru pacientele care sunt fie subponderale, fie supraponderale.

Doza totală de ELAHERE este calculată pe baza GCIA a fiecărei paciente utilizând următoarea formulă:

$$\begin{aligned} \text{GCI la femei [Greutatea corporală ideală (kg)]} &= 0,9 * \text{înălțime (cm)} - 92 \\ \text{GCIA} &= \text{GCI (kg)} + 0,4 * [\text{Greutatea actuală (kg)} - \text{GCI}] \end{aligned}$$

De exemplu, pentru o pacientă de sex feminin care are o înălțime de 165 cm și o greutate de 80 kg

Mai întâi, calculați GCI:	$\text{GCI} = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Apoi, calculați GCIA:	$\text{GCIA} = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedicație

Premedicație pentru reacții legate de perfuzie (RLP), greață și vărsături

Administrați premedicația din tabelul 1 înainte de fiecare perfuzie de ELAHERE pentru a reduce incidența și severitatea RLP, a greții și a vărsăturilor.

Tabelul 1: Premedicație înainte de fiecare perfuzie de ELAHERE

Premedicație	Calea de administrare	Exemple (sau echivalent)	Timp de administrare înainte de perfuzia de ELAHERE
Corticosteroid	intravenos	dexametazonă 10 mg	cu cel puțin 30 minute înainte
Antihistaminic	oral sau intravenos	difenhidramină 25 mg până la 50 mg	
Antipiretic	oral sau intravenos	acetaminofen sau paracetamol 325 mg până la 650 mg	
Antiemetic	oral sau intravenos	antagonist al receptorilor de serotonină 5-HT ₃ sau alternative adecvate	înainte de fiecare doză și după administrarea altei premedicații

Pentru pacientele care prezintă greață și/sau vărsături, se poate lua în considerare administrarea ulterioară de antiemetice suplimentare, după caz.

Pentru pacientele care prezintă o RLP de grad ≥ 2 , trebuie luată în considerare premedicația suplimentară cu dexametazonă 8 mg de două ori pe zi (BID) (sau echivalent) în ziua precedentă administrării ELAHERE.

Examen oftalmologic și premedicație

Examen oftalmologic: Trebuie efectuat un examen oftalmologic, inclusiv examenul acuității vizuale și examenul cu lampa cu fantă, înainte de inițierea tratamentului cu ELAHERE și dacă pacienta dezvoltă simptome oculare noi sau agravarea acestora înainte de următoarea doză. La pacientele cu reacții

adverse oculare de grad ≥ 2 , trebuie efectuate examene oftalmologice suplimentare cel puțin o dată la două cicluri și conform indicațiilor clinice până la remitere sau revenirea la nivelul inițial.

Corticosteroizi oftalmici topici: Pentru pacientele la care se constată semne de reacții adverse corneene de grad ≥ 2 (keratopatie) la examinarea cu lampa cu fantă, se recomandă profilaxia secundară cu corticosteroizi oftalmici topici pentru ciclurile ulterioare de tratament cu ELAHERE, cu excepția cazului în care oftalmologul pacientei stabilește că riscurile depășesc beneficiile unui astfel de tratament.

- Paciente trebuie instruite să utilizeze picături oftalmice cu corticosteroizi în ziua perfuziei și în următoarele 7 zile ale fiecărui ciclu ulterior de tratament cu ELAHERE (vezi tabelul 3).
- Paciente trebuie sfătuite să aștepte cel puțin 15 minute după administrarea de corticosteroizi oftalmici topici înainte de a instila picături oftalmice lubrifiante.

În timpul tratamentului cu corticosteroizi oftalmici topici, trebuie efectuate periodic măsurarea presiunii intraoculare și o biomicroscopie oculară.

Picături oftalmice lubrifiante: Se recomandă ca pacientele să fie instruite să utilizeze picături oftalmice lubrifiante pe toată durata tratamentului cu ELAHERE.

Modificările dozei

Înainte de începerea fiecărui ciclu, pacienta trebuie sfătuită să raporteze orice simptome noi sau agravare a simptomelor medicului curant sau persoanei calificate.

La pacientele care prezintă simptome oculare noi sau care se agravează, trebuie efectuat un examen oftalmologic înainte de administrarea dozei. Medicul curant trebuie să evalueze raportul examenului oftalmologic al pacientei înainte de administrarea dozei și să stabilească doza de ELAHERE pe baza severității constatărilor la ochiul cel mai sever afectat.

Tabelul 2 și tabelul 3 prezintă reducerile și modificările de doză pentru reacții adverse. Schema de administrare trebuie menținută la un interval de 3 săptămâni între doze.

Tabelul 2: Schema de reducere a dozei

	Nivelurile de doză pentru ELAHERE
Doza inițială	6 mg/kg GCIA
Prima reducere a dozei	5 mg/kg GCIA
A doua reducere a dozei	4 mg/kg GCIA*

* Întrerupeți definitiv administrarea la pacientele care nu pot tolera 4 mg/kg GCIA.

Tabelul 3: Modificări ale dozei pentru reacții adverse

Reacția adversă	Severitatea reacției adverse *	Modificarea dozei
Keratitis/keratopatie (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Keratitis/keratopatie superficială neconfluentă	Monitorizați
	Keratitis/keratopatie superficială confluentă, un defect epitelial al corneei sau o pierdere de 3 linii sau mai mult a celei mai bune acuități vizuale corectate	Întrerupeți administrarea dozei până la ameliorarea la keratitis/keratopatie superficială neconfluentă sau până la îmbunătățire, sau până la remitere, apoi mențineți la același nivel de doză. Luați în considerare reducerea dozei pentru pacienții cu keratitis/keratopatie confluentă recurentă în pofida îngrijirii de susținere optime sau la pacienții cu toxicitate oculară care durează mai mult de 14 zile.
	Ulcer cornean sau opacitate stromală sau cea mai bună acuitate vizuală corectată la distanță de 6/60 sau mai slabă	Întrerupeți administrarea dozei până la ameliorarea la keratitis/keratopatie superficială neconfluentă sau până la îmbunătățire, sau până la remitere, apoi reduceți cu un nivel de doză.
	Perforație corneană	Întrerupeți definitiv
Pneumonia (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 1	Monitorizați
	Gradul 2	Întrerupeți administrarea dozei până la gradul 1 sau mai puțin, apoi mențineți la același nivel de doză sau luați în considerare reducerea dozei dacă este recurentă, durează mai mult de 28 zile sau la latitudinea medicului.
	Gradul 3 sau 4	Întrerupeți definitiv
Neuropatie periferică (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 2	Întrerupeți administrarea dozei până la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți cu un nivel de doză.
	Gradul 3 sau 4	Întrerupeți definitiv
Reacții legate de perfuzie/hipersensibilitate (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Gradul 1	Mențineți viteza de perfuzare
	Gradul 2	• Întrerupeți perfuzia și administrați tratament de susținere. • După recuperarea în urma simptomelor, reluați perfuzia la 50% din viteza anterioară și, dacă nu mai apar alte simptome, creșteți debitul după caz până la finalizarea perfuziei. • Administrați premedicație suplimentară cu dexametazonă 8 mg oral de 2 ori pe zi în ziua dinaintea perfuziei (sau echivalentul local) pentru ciclurile viitoare.

Reacția adversă	Severitatea reacției adverse *	Modificarea dozei
	Gradul 3 sau 4	• Opriti imediat perfuzia și administrați tratament de susținere. • Sfătuiți pacienta să solicite tratament de urgență și să anunțe imediat profesionistul din domeniul sănătății în cazul în care simptomele legate de perfuzie reapar după externarea din zona de perfuzie. • Întrerupeți definitiv
Hematologice (vezi pct. 4.8)	Gradul 3 sau 4	Întrerupeți administrarea dozei până la gradul 1 sau mai puțin, apoi reluați la un nivel de doză mai mic.
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Gradul 3	Întrerupeți administrarea dozei până la gradul 1 sau mai puțin, apoi reluați la un nivel de doză mai mic.
	Gradul 4	Întrerupeți definitiv

*: Cu excepția cazului în care se specifică altfel, Criteriile de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național al Cancerului (NCI CTCAE), versiunea 5.0.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

ELAHERE nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului ovarian epitelial, al trompelor uterine sau al cancerului peritoneal primar (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei de ELAHERE la pacientele cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de ELAHERE la pacientele cu insuficiență renală ușoară până la moderată [clearance-ul creatininei (ClCr) 30 până la <90 ml/minut]. ELAHERE nu a fost evaluat la pacientele cu insuficiență renală severă (ClCr 15 până la <30 ml/minut) sau cu insuficiență renală în stadiu terminal și nu poate fi determinată necesitatea potențială de ajustare a dozei la aceste pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de ELAHERE la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară [bilirubină totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) $>$ LSVN sau bilirubină totală >1 până la 1,5 ori LSVN și orice valoare a AST] (vezi pct. 5.2).

ELAHERE trebuie evitat la pacientele cu insuficiență hepatică moderată până la severă (bilirubină totală $>1,5$ LSVN cu orice valoare a AST).

Mod de administrare

ELAHERE se administrează ca perfuzie intravenoasă la o viteză de 1 mg/minut. Dacă este bine tolerat după 30 minute, viteza de perfuzare poate fi crescută la 3 mg/minut. Dacă este bine tolerat după 30 minute la 3 mg/minut, viteza de perfuzare poate fi crescută la 5 mg/minut.

Pentru incompatibilități, vezi pct. 6.2.

ELAHERE necesită diluare cu 5% glucoză pentru perfuzie intravenoasă. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

ELAHERE trebuie administrat numai ca perfuzie intravenoasă, utilizând un filtru de linie din polietersulfonă (PES) de 0,2 sau 0,22 μm (vezi procedurile speciale de manipulare și eliminare la pct. 6.6).

Precauții care trebuie luate înainte de manipulare sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține o componentă citotoxică, care este atașată covalent la anticorpul monoclonal (vezi procedurile speciale de manipulare și eliminare la pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Tulburări oculare

Mirvetuximab soravtansine poate provoca reacții adverse oculare severe, inclusiv tulburări de vedere (predominant vedere încețoșată), keratopatie (tulburări corneene), uscăciune a ochilor, fotofobie și durere oculară (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Pacientele trebuie să fie trimise la un oftalmolog pentru un examen oftalmologic înainte de inițierea tratamentului cu mirvetuximab soravtansine.

Înainte de începerea fiecărui ciclu, pacienta trebuie sfătuită să raporteze orice simptome oculare noi sau care se agravează medicului curant sau persoanei calificate.

Dacă apar simptome oculare, trebuie efectuat un examen oftalmologic, trebuie revizuit raportul oftalmologic al pacientei și doza de mirvetuximab soravtansine poate fi modificată în funcție de severitatea constatărilor (vezi pct. 4.2).

Se recomandă utilizarea picăturilor oftalmice lubrifiante în timpul tratamentului cu mirvetuximab soravtansine. La pacientele care prezintă reacții adverse corneene de grad ≥ 2 , se recomandă administrarea de corticosteroizi oftalmici topici pentru ciclurile ulterioare de mirvetuximab soravtansine (vezi pct. 4.2).

Medicul trebuie să monitorizeze pacientele pentru toxicitate oculară și să întrerupă, să reducă sau să întrerupă definitiv mirvetuximab soravtansine în funcție de severitatea și persistența reacțiilor adverse oculare (vezi pct. 4.2).

Pacientele trebuie sfătuite să evite utilizarea lentilelor de contact în timpul tratamentului cu mirvetuximab soravtansine, cu excepția cazului în care purtarea acestora este indicată de către un profesionist din domeniul sănătății.

Pneumonită

La pacientele tratate cu mirvetuximab soravtansine poate apărea boala pulmonară interstițială (BPI) severă, inclusiv pneumonita, care pune viața în pericol sau este letală (vezi pct. 4.8).

Pacientele trebuie monitorizate pentru semne și simptome pulmonare de pneumonită, care pot include hipoxie, tuse, dispnee sau infiltrate interstițiale la examenele radiologice. Cauzele infecțioase, neoplazice și de altă natură pentru astfel de simptome trebuie excluse prin investigații adecvate.

Tratamentul cu mirvetuximab soravtansine trebuie întrerupt la pacientele care dezvoltă pneumonită persistentă sau recurentă de gradul 2 până când simptomele se remit la gradul ≤ 1 și trebuie luată în considerare reducerea dozei. Tratamentul cu mirvetuximab soravtansine trebuie întrerupt definitiv la toate pacientele cu pneumonită de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.2). Pacientele care sunt asimptomatice pot continua administrarea de mirvetuximab soravtansine cu monitorizare atentă.

Neuropatie periferică

În cazul administrării de mirvetuximab soravtansine a apărut neuropatie periferică, inclusiv reacții de gradul ≥ 3 (vezi pct. 4.8).

Pacientele trebuie monitorizate pentru semne și simptome de neuropatie, cum ar fi parestezii, furnicături sau senzație de arsură, durere neuropată, slăbiciune musculară sau disestezie. Pentru pacientele care prezintă neuropatie periferică nou apărută sau care se agravează, doza de mirvetuximab soravtansine trebuie întreruptă, redusă sau întreruptă definitiv în funcție de severitatea neuropatiei periferice (vezi pct. 4.2).

Toxicitate embriofetală

Pe baza mecanismului său de acțiune, mirvetuximab soravtansine ar putea provoca leziuni embriofetale atunci când este administrat unei paciente gravide, deoarece conține un compus genotoxic (DM4) și afectează celulele aflate în diviziune activă.

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu mirvetuximab soravtansine și timp de 7 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 2,11 mg de polisorbata 20 per fiecare flacon.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu ELAHERE.

DM4 este un substrat al CYP3A4. Utilizarea concomitentă a ELAHERE cu inhibitori puternici ai CYP3A4 poate crește expunerea la DM4 neconjugat (vezi pct. 5.2), ceea ce poate crește riscul de reacții adverse la ELAHERE (vezi pct. 4.8). Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ceritinib, claritromicină, cobicistat, idelalisib, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, posaconazol, ritonavir, telitromicină, voriconazol), pacientele trebuie monitorizate îndeaproape pentru reacții adverse. Inductorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină), pot reduce expunerea la DM4 neconjugat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Starea de graviditate la pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului cu mirvetuximab soravtansine.

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu mirvetuximab soravtansine și timp de 7 luni după ultima doză.

Sarcina

Pe baza mecanismului său de acțiune, mirvetuximab soravtansine poate provoca leziuni embrio-fetale atunci când este administrat unei paciente gravide, deoarece conține un compus genotoxic (DM4) și afectează celulele aflate în diviziune activă (vezi pct. 5.1 și 5.3). Se cunoaște că imunoglobulina umană G (IgG) traversează bariera placentară; prin urmare, mirvetuximab soravtansine are potențialul de a fi transmis de la pacienta gravidă la fătul aflat în curs de dezvoltare. Nu sunt disponibile date la om privind utilizarea mirvetuximab soravtansine la pacientele gravide pentru a informa cu privire la un risc asociat medicamentului. Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere sau dezvoltării la animale cu mirvetuximab soravtansine.

Administrarea ELAHERE la pacientele gravide nu este recomandată, iar pacientele trebuie informate cu privire la posibilele riscuri asupra fătului, dacă rămân gravide sau plănuiesc să rămână gravide. Pacientele care rămân gravide trebuie să se adreseze imediat medicului. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ELAHERE sau în decurs de 7 luni după ultima doză, se recomandă monitorizarea atentă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mirvetuximab soravtansine/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar, deoarece se cunoaște că imunoglobulina umană G (IgG) trece în laptele matern. ELAHERE nu trebuie utilizat în timpul alăptării și timp de 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea cu mirvetuximab soravtansine sau DM4. Nu există date cu privire la efectele ELAHERE asupra fertilității umane. Cu toate acestea, având în vedere că mecanismul de acțiune al ELAHERE conduce la perturbarea microtubulilor și la moartea celulelor cu divizare rapidă, există potențialul de apariție a efectelor asupra fertilității legate de medicament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ELAHERE are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care pacientele prezintă tulburări de vedere, neuropatie periferică, fatigabilitate sau amețeli în timpul tratamentului cu mirvetuximab soravtansine, acestea trebuie să fie instruite să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până la confirmarea remiterii complete a simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse cu mirvetuximab soravtansine au fost vedere încețoșată (43%), greață (41%), diaree (39%), fatigabilitate (35%), durere abdominală (30%), keratopatie (29%), uscăciunea ochilor (27%), constipație (26%), vărsături (23%), scăderea poftei de mâncare (22%), neuropatie periferică (20%), cefalee (19%), astenie (18%), AST crescută (16%) și artralgie (16%).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave au fost pneumonită (4%), obstrucție a intestinului subțire (3%), obstrucție intestinală (3%), efuziune pleurală (2%), durere abdominală (2%), deshidratare (1%), constipație (1%), greață (1%), ascită (1%) și trombocitopenie (<1%).

Reacțiile adverse care au condus cel mai frecvent la reducerea sau întârzierea dozei au fost vedere încețoșată (17%), keratopatie (10%), uscăciunea ochilor (5%), neutropenie (5%), keratită (4%),

cataractă (3%), acuitate vizuală redusă (3%), trombocitopenie (3%), neuropatie periferică (3%) și pneumonită (3%).

Întreruperea definitivă a tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 12% dintre pacientele cărora li s-a administrat mirvetuximab soravtansine, incluzând cel mai frecvent tulburări gastrointestinale (4%), tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (3%), tulburări hematologice și limfatice (1%), tulburări ale sistemului nervos (1%) și tulburări oculare (1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe datele reunite din 4 studii clinice care au inclus 682 paciente cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar (denumite colectiv cancer ovarian epitelial (COE)) tratate cu mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg GCIA administrat o dată la fiecare 3 săptămâni. Durata mediană a tratamentului cu mirvetuximab soravtansine a fost de 19,1 săptămâni (interval: 3, 132 săptămâni).

Frecvențele reacțiilor adverse din studiile clinice se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de toate cauzele, pentru care, după o evaluare amănunțită, o relație de cauzalitate între medicament și evenimentul advers reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, acolo unde este relevant, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Lista tabelară a reacțiilor adverse de toate gradele la pacientele tratate cu mirvetuximab soravtansine în studiile clinice

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție a tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, trombocitopenie
	Frecvente	Neutropenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare, hipomagneziemie
	Frecvente	Hipopotasemie, deshidratare
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie periferică ¹ , cefalee,
	Frecvente	Disgeuzie, amețeli
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Keratopatie ² , cataractă ³ , eveniment de vedere încețoșată ⁴ , fotofobie, durere oculară, uscăciune a ochilor ⁵
	Frecvente	Disconfort ocular ⁶
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Pneumonită ⁷ , dispnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, durere abdominală ⁸ , constipație, distensie abdominală, vărsături, greață
	Frecvente	Ascită, boala de reflux gastroesofagian, stomatită, dispepsie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit
	Foarte frecvente	Artralgie

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacții adverse
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, durere de spate, durere la nivelul extremităților, spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate
	Frecvente	Pirexie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creșterea apartat aminotransferazei, creșterea alanin aminotransferazei
	Frecvente	Creșterea fosfatazei alcaline din sânge, creșterea gamma-glutamil transferazei, scădere în greutate
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Reacții legate de perfuzie/hipersensibilitate ⁹

¹ Termenul grupat de neuropatie periferică include hipoestezie, neuropatie periferică, neurotoxicitate, parestezie, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzorio-motorie periferică, neuropatie senzorială periferică și polineuropatie (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate).

² Termenul grupat keratopatie include chist cornean, depuneri corneene, tulburare corneană, microchisturi epiteliale corneene, defect de epiteliu cornean, eroziune corneană, opacitate corneană, pigmentare corneană, keratită, keratită interstițială, keratopatie, deficiență de celule stem de la nivelul limbului și keratită punctată (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate).

³ Termenul grupat de cataractă include cataractă, cataractă corticală și cataractă nucleară (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate).

⁴ Termenul grupat de eveniment de vedere încețoșată include tulburare de acomodare, diplopie, hipermetropie, prezbiopie, tulburare de refracție, vedere încețoșată, tulburări de vedere, acuitate vizuală redusă și corpi vitroși flotanți (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate).

⁵ Termenul grupat de uscăciune a ochilor include uscăciune a ochilor și lăcrimare diminuată (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate).

⁶ Termenul grupat de disconfort ocular include iritație oculară, prurit ocular, senzație de corp străin în ochi și disconfort ocular (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate).

⁷ Termenul grupat de pneumonită include boală pulmonară interstițială, pneumonie în organizare, pneumonită, fibroză pulmonară și insuficiență respiratorie (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate).

⁸ Termenul grupat de durere abdominală include disconfort abdominal, durere abdominală, durere abdominală inferioară și durere abdominală superioară.

⁹ Termenul grupat de reacție legată de perfuzie/hipersensibilitate include hipersensibilitate (termen SMQ îngust) și îmbujorare, eritem, eritemul pleoapei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări oculare

Reacțiile adverse oculare (termeni grupați) au apărut la 59% dintre pacientele cu COE tratate cu mirvetuximab soravtansine. Unsprezece la sută (11%) dintre paciente au prezentat reacții adverse oculare de gradul 3 și <1% au prezentat evenimente de gradul 4. Cele mai frecvente reacții adverse oculare de gradul ≥ 3 au fost vederea încețoșată și keratopatia (ambele 5%, termeni grupați) și cataracta (4%).

Timpul median până la apariția primei reacții adverse oculare a fost de 5,1 săptămâni (interval: 0,1 până la 68,6). Dintre pacientele care au prezentat reacții oculare, 53% au avut o remitere completă (gradul 0) și 38% au avut o ameliorare parțială (definită ca o scădere a severității cu unul sau mai multe grade față de cel mai sever grad). La ultima monitorizare, 0,3% (2/682) dintre paciente au prezentat evenimente adverse oculare de gradul ≥ 3 (1 pacientă cu scăderea acuității vizuale de gradul 3 și 1 pacientă cu cataractă de gradul 4).

Reacțiile adverse oculare au condus la întârzieri ale dozei la 24% dintre paciente și la reduceri ale dozei la 15% dintre paciente. Reacțiile adverse oculare au condus la întreruperea definitivă a tratamentului cu mirvetuximab soravtansine la 1% dintre paciente.

Pneumonită

Pneumonita (termeni grupați) a apărut la 10% dintre pacientele cu COE tratate cu mirvetuximab soravtansine, inclusiv la 0,9% (6/682) paciente cu evenimente de gradul 3 și la 0,2% (1/682) paciente cu un eveniment de gradul 4. Două paciente (0,3%) au decedat din cauza insuficienței respiratorii. O pacientă (0,2%) a decedat din cauza insuficienței respiratorii în contextul unei pneumonite de gradul 1 și al unor metastaze pulmonare confirmate la autopsie. O pacientă (0,2%) a decedat din cauza insuficienței respiratorii de etiologie necunoscută fără pneumonită concomitentă.

Timpul median până la debutul pneumonitei a fost de 18,1 săptămâni (interval: 1,6 până la 97,0). Pneumonita a dus la întârzierea dozei de mirvetuximab soravtansine la 3%, reduceri ale dozei la 1% și întreruperea definitivă a tratamentului la 3% dintre paciente.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică (termeni grupați) a apărut la 36% dintre pacientele cu COE tratate cu mirvetuximab soravtansine în cadrul studiilor clinice; 3% dintre paciente au prezentat neuropatie periferică de gradul 3.

Timpul median până la apariția neuropatiei periferice a fost de 5,9 săptămâni (interval: 0,1 până la 126,7). Neuropatia periferică a determinat întârzierea dozei de mirvetuximab soravtansine la 2%, reduceri ale dozei la 4% și a dus la întreruperea definitivă a tratamentului la 0,7% dintre paciente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament/antidot cunoscut disponibil pentru supradozajul de mirvetuximab soravtansine. În caz de supradozaj, pacientele trebuie monitorizate atent pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie inițiat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, codul ATC: L01FX26

Mecanism de acțiune

Mirvetuximab soravtansine este un conjugat anticorp-medicament. Anticorpul este un IgG1 modificat, țintit împotriva receptorului de folat alfa (FR α). Funcția porțiunii de anticorp este de a se lega de FR α exprimat pe suprafața celulelor canceroase ovariene. DM4 este un inhibitor al microtubulilor atașat la anticorp prin intermediul unui liant clivabil. În urma legării de FR α , mirvetuximab soravtansine este

internalizat, urmată de eliberarea intracelulară a DM4 prin clivaj proteolitic. DM4 perturbă rețeaua de microtubuli din interiorul celulei, rezultând oprirea ciclului celular și moartea celulară apoptotică.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

La doza recomandată aprobată, mirvetuximab soravtansine nu a determinat creșteri medii >10 msec ale intervalului QTc, pe baza rezultatelor analizei concentrație-QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul IMGN853-0416 (MIRASOL)

Eficacitatea și siguranța mirvetuximab soravtansine au fost studiate în cadrul studiului IMGN853-0416, un studiu multicentric, deschis, controlat activ, randomizat, cu două brațe, de fază 3, care a înrolat pacienți cu cancer ovarian epitelial, peritoneal primar sau ale trompelor uterine seroase avansate de grad înalt, rezistente la săruri de platină, ale căror tumori (inclusiv țesut arhivat) erau FRα pozitive, așa cum a fost determinat prin analiza FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx ($\geq 75\%$ din celulele tumorale viabile cu o intensitate moderată (2) și/sau puternică (3) de colorație la nivelul membranei prin imunohistochimie (IHC)).

Boala rezistentă la săruri de platină a fost definită drept COE care a recidivat în termen de 6 luni de la ultima doză de săruri de platină.

Studiul a exclus pacienții cu boală primară refractară la săruri de platină, pacienții cu status ECOG ≥ 2 și pacienții cu afecțiuni corneene active sau cronice, afecțiuni oculare care necesită tratament continuu, neuropatie periferică de gradul ≥ 2 sau BPI/pneumonită neinfecțioasă.

Pacienții au fost randomizate 1:1 pentru a li se administra fie ELAHERE 6 mg/kg GCIA i.v. (N=227) în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, fie una dintre următoarele chimioterapii (N=226), conform deciziei luate de către investigator înainte de randomizare:

- Paclitaxel (Pac) 80 mg/m² administrat o dată pe săptămână în cadrul unui ciclu de 4 săptămâni;
- Doxorubicină lipozomală pegilată (PLD) 40 mg/m² administrată o dată la fiecare 4 săptămâni;
- Topotecan (Topo) 4 mg/m² administrat în Zilele 1, 8 și 15 la fiecare 4 săptămâni sau timp de 5 zile consecutive la 1,25 mg/m² din zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 21 de zile

Randomizarea a fost stratificată în funcție de numărul de linii anterioare de tratament (1 vs 2 vs 3) și de chimioterapia aleasă de investigator (chimio AI) (Pac vs PLD vs Topo). Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) pe baza evaluării investigatorului folosind criteriile RECIST 1.1. Rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea globală (SG) au fost obiective secundare cheie de evaluare a eficacității.

În total, au fost randomizate 453 pacienți. Vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 29 până la 88 ani), iar pacienții au fost predominant de rasă albă (66%; 12% asiatice). Majoritatea pacienților (80%) aveau cancer ovarian de origine epitelială; 11% cancer al trompelor uterine; 8% cancer peritoneal primar; toate (100%) aveau histologie seroasă de grad înalt. Aproximativ jumătate dintre pacienți (47%) au primit 3 terapii sistemice anterioare, 39% au avut 2 linii anterioare, iar 14% dintre pacienți au avut 1 linie anterioară. Majoritatea pacienților au primit anterior un inhibitor de poli-ADP-riboză polimerază (PARP) (55%) și bevacizumab (62%). Intervalul fără săruri de platină după cea mai recentă linie de tratament a fost ≤ 3 luni la 41% dintre pacienți și între 3 și 6 luni la 58% dintre pacienți. Cincizeci și cinci la sută (55%) dintre pacienți au avut un status de performanță ECOG 0, iar 44% au avut un status ECOG 1.

Analiza primară a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP și SG la paciențele randomizate cu ELAHERE comparativ cu chimioterapia AI.

Tabelul 5 sumarizează rezultatele privind eficacitatea din studiul IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate în studiul IMGN853-0416

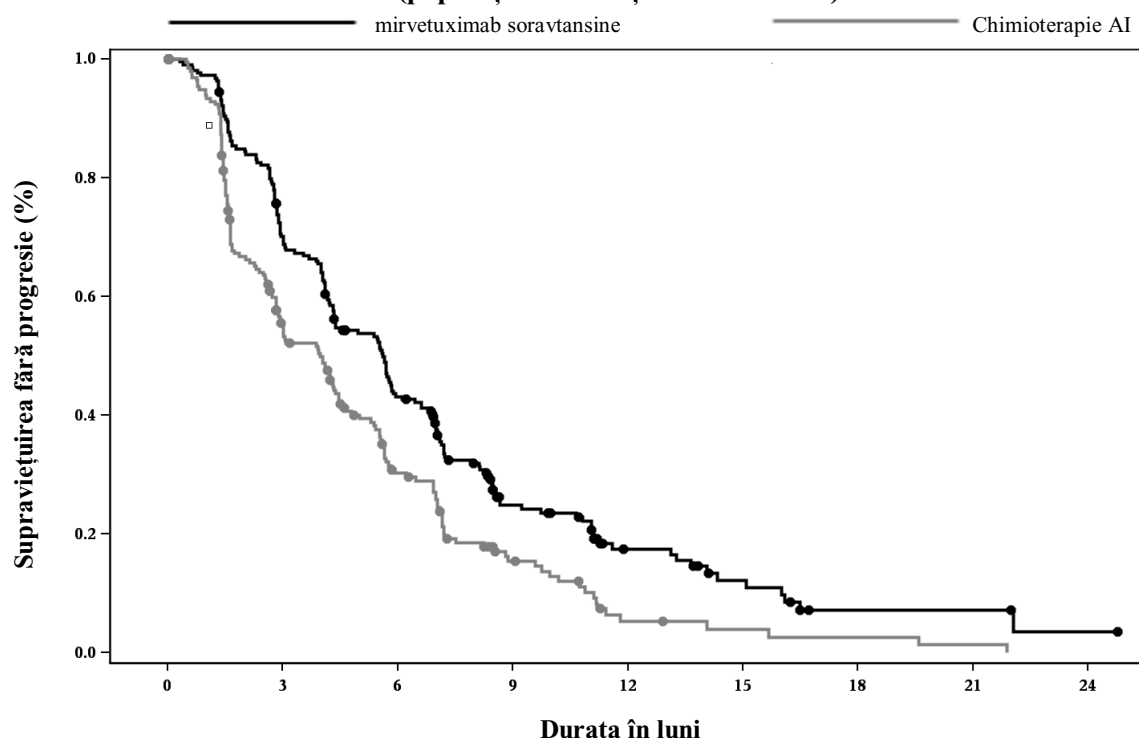
Parametru de eficacitate	ELAHERE N=227	Chimioterapie AI N=226
Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), evaluată de investigator		
Număr de evenimente (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	5,62 (4,34, 5,95)	3,98 (2,86, 4,47)
Rată de risc (ÎÎ 95%)	0,65 (0,521, 0,808)	
Valoare p	<0,0001	
Supraviețuirea globală (SG)		
Număr de evenimente (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediană, luni (ÎÎ 95%)	16,46 (14,46, 24,57)	12,75 (10,91, 14,36)
Rată de risc (ÎÎ 95%)	0,67 (0,504, 0,885)	
Valoare p	0.0046*	

Limita de colectare a datelor 06 martie 2023.

*: limita de eficacitate predeterminată = 0,01313, bilaterală (ajustată în funcție de numărul observat de decese 204).

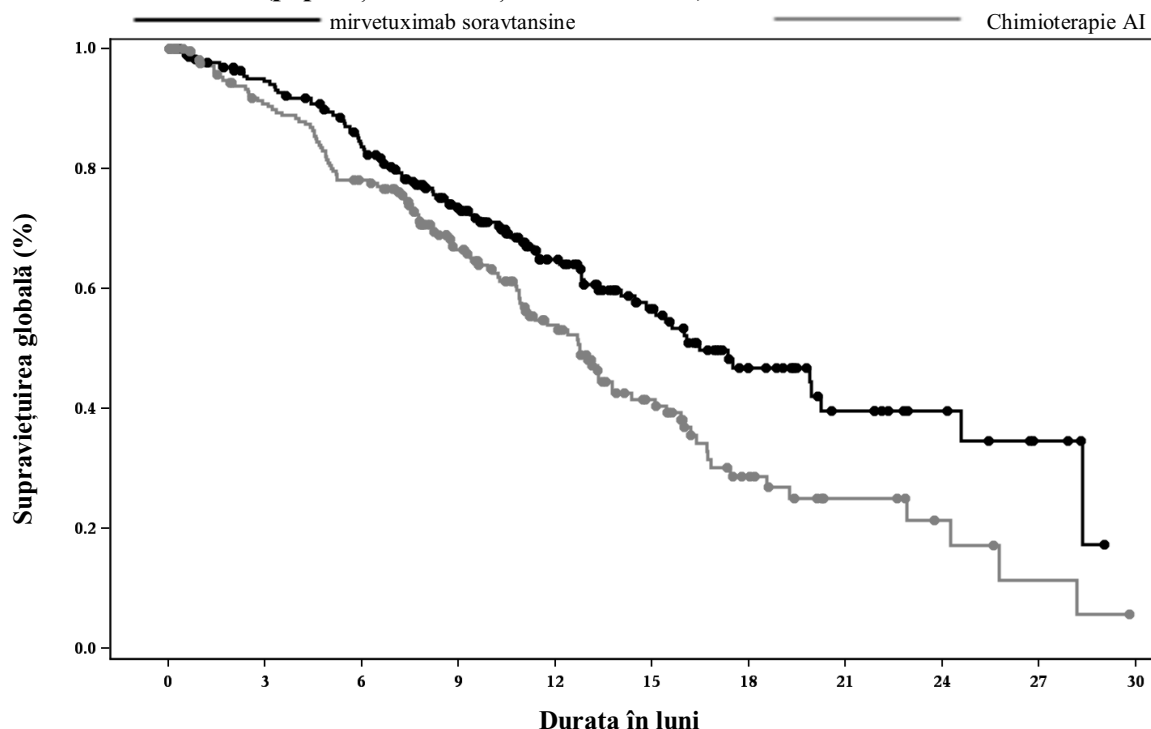
Curbele Kaplan Meier pentru SFP (perioadă de monitorizare mediană de 11,2 luni) și SG (perioadă de monitorizare mediană de 13,1 luni) evaluate de investigator sunt prezentate în figura 1 și figura 2.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie în funcție de brațul de tratament în studiul MIRASOL (populație cu intenție de tratament)



	Număr la risc								
Mirvetuximab soravtansine	227	151	89	38	18	10	3	3	1
Chimioterapie AI	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în funcție de brațul de tratament în studiul MIRASOL (populație cu intenție de tratament)



Număr la risc											
Mirvetuximab soravtansine	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Chimioterapie AI	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

La o analiză descriptivă suplimentară, cu o perioadă de monitorizare mediană de 20,3 luni, rezultatele SG au fost în concordanță cu analiza primară.

Imunogenitate

Au fost detectați frecvent anticorpi antimedament (AAM). Nu au fost observate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței, însă datele sunt încă limitate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ELAHERE la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului ovarian, în tratamentul carcinomului trompelor uterine și în tratamentul carcinomului peritoneal (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica a fost caracterizată după ce pacientelor li s-au administrat doze de mirvetuximab soravtansine de la 0,161 mg/kg la 8,71 mg/kg GCIA (adică de 0,0268 ori până la 1,45 ori doza recomandată aprobată de 6 mg/kg GCIA), cu excepția cazului în care se menționează altfel.

Tabelul 6 sumarizează parametrii de expunere a mirvetuximab soravtansine, a DM4 neconjugat și a metabolitului său S-metil-DM4 în urma administrării după primul ciclu (3 săptămâni) de mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg la paciente. Concentrațiile maxime ale mirvetuximab soravtansine au fost observate aproape de sfârșitul perfuziei intravenoase, în timp ce concentrațiile maxime ale DM4 neconjugat au fost observate în a doua zi după administrarea mirvetuximab soravtansine, iar concentrațiile maxime ale S-metil-DM4 au fost observate la aproximativ 3 zile după administrarea mirvetuximab soravtansine. Concentrațiile la starea de echilibru ale mirvetuximab soravtansine, DM4

și S-metil-DM4 au fost atinse după 1 ciclu de tratament. Acumularea mirvetuximab soravtansine, DM4 și S-metil-DM4 a fost minimă după administrarea repetată de mirvetuximab soravtansine.

Tabelul 6: Parametrii de expunere a mirvetuximab soravtansine, DM4 neconjugat și S-metil-DM4 după primul ciclu de tratament cu 6 mg/kg de mirvetuximab soravtansine

	Mirvetuximab soravtansine Medie (±AS)	DM4 neconjugat Medie (±AS)	S-metil-DM4 Medie (±AS)
C_{max}	137,3 (±62,3) μg/ml	4,11 (±2,29) ng/ml	6,98 (±6,79) ng/ml
ASC_{tau}	20,65 (±6,84) oră*mg/ml	530 (±245) oră*ng/ml	1848 (±1585) oră*ng/ml

C_{max} = concentrația maximă, ASC_{tau} = aria de sub curba concentrației în funcție de timp, în cadrul intervalului de administrare (21 de zile).

Absorbție

Mirvetuximab soravtansine se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu s-au efectuat studii pentru alte căi de administrare.

Distribuție

Volumul mediu (±AS) de distribuție la starea de echilibru al mirvetuximab soravtansine a fost de 2,63 (±2,98) l. Legarea de proteinele plasmatice umane a DM4 și S-metil-DM4 a fost >99%, *in vitro*.

Metabolizare

Se așteaptă ca porțiunea de anticorp monoclonal din mirvetuximab soravtansine să fie metabolizată în peptide mici prin căi catabolice. DM4 neconjugat și S-metil-DM4 sunt supuși metabolizării prin CYP3A4. În plasma umană, DM4 și S-metil-DM4 au fost identificați ca fiind principalii metaboliți circulanți, reprezentând aproximativ 0,4% și, respectiv, 1,4% din ASC a mirvetuximab soravtansine.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic total mediu (±AS) al mirvetuximab soravtansine a fost de 18,9 (±9,8) ml/oră. Timpul de înjumătățire în fază terminală mediu al mirvetuximab soravtansine după prima doză a fost de 4,9 zile. Pentru DM4 neconjugat, clearance-ul plasmatic total mediu (±AS) a fost de 14,5 (±4,5) l/oră iar timpul de înjumătățire în fază terminală mediu a fost de 2,8 zile. Pentru S-metil-DM4, clearance-ul plasmatic total mediu (±AS) a fost de 5,3 (±3,4) l/oră iar timpul de înjumătățire în faza terminală mediu a fost de 5,1 zile. Studiile *in vitro* și nonclinice *in vivo* indică faptul că DM4 și S-metil-DM4 sunt metabolizați în principal prin intermediul CYP3A4 și eliminați prin excreție biliară în fecale.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica mirvetuximab soravtansine pe baza vârstei (32 până la 89 ani), rasei (albă, neagră sau asiatică), greutatei corporale (36 până la 136 kg), insuficienței hepatice ușoare (bilirubina totală ≤LSVN și orice valoare a AST >LSVN sau bilirubina totală >1 până la 1,5 ori LSVN și orice valoare a AST) sau insuficienței renale ușoare până la moderate (ClCr ≥30 și <90 ml/minut).

Nu se cunoaște farmacocinetica mirvetuximab soravtansine la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (bilirubină totală >1,5 LSVN cu orice valoare a AST) sau insuficiență renală severă (ClCr 15 până la 30 ml/minut).

Studii privind interacțiunile medicamentoase

Studii in vitro

Enzimele citocromului P450 (CYP): DM4 neconjugat este un inhibitor dependent de timp al CYP3A4. DM4 neconjugat și S-metil-DM4 nu sunt inhibitori direcți ai CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A. DM4 și S-metil-DM4 nu sunt inductori ai CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Sisteme de transport: DM4 neconjugat și S-metil-DM4 sunt substraturi ale gp-P, dar nu sunt inhibitori ai gp-P.

5.3 Date preclinice de siguranță

Organele țintă identificate la administrarea unei singure doze de mirvetuximab soravtansine la maimuțele cynomolgus s-au limitat la pielea și la depleția celulară a măduvei osoase și a țesutului limfoid. Dozarea repetată la maimuțele cynomolgus și la iepurii Dutch-belted a indicat, de asemenea, constatări oftalmologice, inclusiv microchisturi corneene, pigmentare, atenuare și degenerare/necroză a epitelului cornean. Aceste constatări au fost dependente de intensitatea dozei (doză și schemă), cu mai puține constatări generale și recuperarea acestor constatări observate în schema de dozare de 3 săptămâni (schema de dozare clinică).

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu mirvetuximab soravtansine sau DM4.

DM4 și S-metil-DM4 nu au fost mutageni în testul de mutație bacteriană inversă (Ames). DM4 și S-metil-DM4 au produs micronuclee în eritrocitele policromatice.

Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere sau dezvoltării pe animale cu mirvetuximab soravtansine.

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea cu mirvetuximab soravtansine sau DM4. Nu există date cu privire la efectele ELAHERE asupra fertilității umane. Cu toate acestea, având în vedere că mecanismul de acțiune al ELAHERE conduce la perturbarea microtubulilor și la moartea celulelor cu divizare rapidă, există potențialul de apariție a efectelor asupra fertilității legate de medicament.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial (E260)
Acetat de sodiu (E262)
Sucroză
Polisorbat 20 (E432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

ELAHERE este incompatibil cu clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

5 ani

Soluție diluată

După diluare, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată între 1 mg/ml și 2 mg/ml timp de 8 ore la 15 °C - 25 °C sau timp de 24 ore la 2 °C - 8 °C urmate de 8 ore la 15 °C - 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazurilor în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în poziție verticală, la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu cu capac detașabil din polipropilenă albastru regal, conținând 20 ml de concentrat pentru soluție.

Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ELAHERE este un medicament citotoxic. Respectați procedurile speciale de manipulare și eliminare aplicabile.

Preparare

- Calculați doza (mg) (pe baza GCIA a pacientei), volumul total (ml) de soluție necesar și numărul de flacoane de ELAHERE necesare (vezi pct. 4.2). Va fi necesar mai mult de un flacon pentru o doză completă.
- Scoateți flacoanele de ELAHERE din frigider și lăsați-le să se încălzească la temperatura camerei.
- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru depistarea eventualelor particule și decolorării, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru. ELAHERE este o soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră.
- Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluția este decolorată sau tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
- Învârtiți ușor și inspectați fiecare flacon înainte de a extrage volumul de doză calculat de ELAHERE pentru diluarea suplimentară ulterioară. A nu se agita flaconul.
- Utilizând o tehnică aseptică, extrageți volumul de doză calculat de ELAHERE pentru diluarea suplimentară ulterioară. Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.
- ELAHERE nu conține conservanți și este destinat doar pentru administrarea unei singure doze. Aruncați orice soluție neutilizată rămasă în flacon.

Diluare

- ELAHERE trebuie diluat înainte de administrare cu glucoză 5% până la o concentrație finală de 1 mg/ml până la 2 mg/ml.
- ELAHERE nu este compatibil cu clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă. ELAHERE nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau lichide intravenoase.
- Stabiliți volumul de glucoză 5% necesar pentru a obține concentrația finală de substanță activă diluată. Fie îndepărtați excesul de glucoză 5% dintr-o pungă de perfuzie preumplută, fie adăugați volumul calculat de glucoză 5% într-o pungă de perfuzie sterilă goală. Adăugați apoi volumul calculat al dozei de ELAHERE în pungă de perfuzie.
- Amestecați ușor soluția diluată prin răsturnarea lentă a pungii de câteva ori pentru a asigura o amestecare uniformă. A nu se scutura sau agita.
- Dacă soluția de perfuzie diluată nu este utilizată imediat, păstrați soluția în conformitate cu pct. 6.3. Dacă este refrigerată, lăsați punga de perfuzie să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. După refrigerare, administrați soluțiile de perfuzie diluate în termen de 8 ore (inclusiv timpul de perfuzare).
- Nu congelați soluția de perfuzie preparată.

Administrare

- Inspectați vizual punga de perfuzie intravenoasă ELAHERE pentru detectarea particulelor și a decolorării înainte de administrare.
- Administrați premedicații înainte de administrarea ELAHERE (vezi pct. 4.2).
- Administrați ELAHERE numai ca perfuzie intravenoasă, utilizând un filtru de linie din polietersulfonă (PES) de 0,2 sau 0,22 μm. Nu înlocuiți cu alte materiale de membrană.
- Trebuie evitată utilizarea dispozitivelor de administrare care conțin di-2-etilhexil ftalat (DEHP).
- Administrați doza inițială sub formă de perfuzie intravenoasă la o viteză de 1 mg/minut. Dacă este bine tolerată după 30 minute la 1 mg/minut, viteza de perfuzare poate fi crescută la 3 mg/minut. Dacă este bine tolerată după 30 minute la 3 mg/minut, viteza de perfuzare poate fi crescută la 5 mg/minut.
- Dacă nu apar reacții legate de perfuzie cu doza anterioară, perfuziile ulterioare trebuie începute la viteza maximă tolerată și pot fi crescute până la o viteză maximă de perfuzare de 5 mg/minut, după cum este tolerată.
- După perfuzie, spălați linia intravenoasă cu glucoză 5% pentru a asigura administrarea întregii doze. Nu utilizați alte lichide intravenoase pentru spălare.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1866/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 noiembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE
ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ELAHERE 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
mirvetuximab soravtansine

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține mirvetuximab soravtansine 5 mg. Un flacon conține mirvetuximab soravtansine 100 mg în 20 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial (E260), acetat de sodiu (E262), sucroză, polisorbit 20 (E432), apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
100 mg/20 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic
A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1866/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ELAHERE 5 mg/ml concentrat steril
mirvetuximab soravtansine
Administrare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ELAHERE 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă mirvetuximab soravtansine

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ELAHERE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat ELAHERE
3. Cum vi se va administra ELAHERE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ELAHERE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ELAHERE și pentru ce se utilizează

Ce este ELAHERE

ELAHERE este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă mirvetuximab soravtansine.

Pentru ce se utilizează ELAHERE

ELAHERE este utilizat pentru tratamentul pacientelor adulte cu următoarele tipuri de cancer:

- cancer ovarian
- cancer de trompă uterină (unul dintre cele două tuburi lungi și subțiri care conectează ovarele de uter)
- cancer peritoneal primar (cancer care se formează în țesutul care căptușește peretele abdominal și acoperă organele din abdomen și care nu s-a răspândit acolo din altă parte a corpului).

Este utilizat la paciențele ale căror celule canceroase au la suprafață o proteină cunoscută sub numele de receptor de folat alfa (FR α) și care nu au răspuns anterior sau nu mai răspund la tratamentul cu chimioterapie „pe bază de săruri de platină” și care au primit deja unul până la trei tratamente anterioare.

Cum acționează ELAHERE

ELAHERE acționează prin recunoașterea și atașarea de celulele canceroase care au proteina FR α . Acest lucru poate opri creșterea celulelor canceroase și poate ajuta la stoparea răspândirii bolii.

Medicul dumneavoastră se va asigura că ați făcut un test care să confirme că sunteți eligibilă pentru a primi ELAHERE. Acest test se face pe țesut obținut dintr-o biopsie a tumorii dumneavoastră. Dacă aveți țesut disponibil în urma unei intervenții chirurgicale sau a unei biopsii anterioare, poate fi testat acel țesut.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală dacă aveți orice întrebări despre cum acționează ELAHERE sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat ELAHERE

Nu trebuie să vi se administreze ELAHERE

- dacă sunteți alergică la mirvetuximab soravtansine sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze ELAHERE, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți probleme de vedere sau oculare pentru care luați medicamente sau care necesită monitorizare;
- aveți leziuni ale nervilor la nivelul brațelor și picioarelor; simptomele pot include amorțeală, furnicături sau slăbiciune
- sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceasta este deoarece ELAHERE poate vătăma copilul nenăscut.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă în timpul sau ulterior tratamentului prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave (vezi pct. 4):

- **Probleme cu ochii:** ELAHERE poate provoca probleme oculare grave, precum pierderea vederii, afectarea corneei (stratul transparent din față al ochiului; keratopatie), uscăciunea ochilor, sensibilitatea anormală a ochilor la lumină (fotofobie) sau durere oculară. Este important să raportați imediat orice probleme oculare noi sau care se agravează înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament. Pentru a vă ajuta cu unele dintre aceste probleme, vi se recomandă să utilizați picături oftalmice lubrifiante în timpul tratamentului. Dacă aveți și alte reacții adverse la nivelul ochilor, medicul dumneavoastră vă poate recomanda picături oculare suplimentare care conțin corticosteroizi. Veți consulta un medic oftalmolog înainte de a începe tratamentul. Nu trebuie să utilizați lentile de contact în timpul tratamentului cu ELAHERE, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau oftalmologul dumneavoastră vă spun să o faceți. Pentru mai multe informații, vezi „Îngrijirea ochilor” la pct. 3.
- **Inflamație la nivelul plămânilor:** La pacientele tratate cu ELAHERE pot apărea cicatrizări grave ale plămânilor care pun în pericol viața (boală pulmonară interstițială), inclusiv inflamația plămânilor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semne de inflamație pulmonară. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați tuse, respirație șuierătoare, durere în piept sau dificultăți de respirație.
- **Leziuni ale nervilor la nivelul brațelor și picioarelor:** Leziunile nervilor la nivelul brațelor și picioarelor pot fi grave la unele paciente tratate cu ELAHERE. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semne de afectare a nervilor. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați simptome de afectare a nervilor, cum sunt senzații precum amorțeală, furnicături, înțepături și ace (parestezii), arsură, durere, slăbiciune musculară sau o senzație neplăcută, anormală la atingere (disestezie) la nivelul brațelor sau picioarelor.
- **Reacții legate de perfuzie:** Acestea pot apărea în timpul sau la scurt timp după administrarea unei perfuzii cu ELAHERE. Pentru a reduce la minimum riscul acestor reacții, medicul dumneavoastră vă va administra unele medicamente, vezi „Medicamente administrate înainte de perfuzie” la pct. 3. În cazul unor reacții grave, medicul dumneavoastră va întrerupe imediat perfuzia și vă va administra medicamente pentru tratarea reacției.

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus, medicul dumneavoastră poate întrerupe sau reduce tratamentul până la dispariția simptomelor. În cazuri mai grave, tratamentul va fi oprit definitiv.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

ELAHERE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ:

- medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală sau fără prescripție medicală
- vitamine și suplimente pe bază de plante.

Acest lucru se datorează faptului că unele medicamente pot afecta modul în care acționează ELAHERE. De asemenea, ELAHERE poate afecta modul în care acționează alte medicamente.

Următoarele medicamente pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la ELAHERE prin creșterea cantității de ELAHERE din sânge. Aceste medicamente includ:

- ceritinib (pentru tratarea cancerului pulmonar fără celule mici)
- claritromicină (pentru tratarea infecțiilor bacteriene)
- cobicistat, ritonavir (pentru tratarea HIV/SIDA)
- idelalisib (pentru tratarea anumitor tipuri de cancer de sânge)
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (pentru tratarea infecțiilor fungice)
- nefazodonă (pentru tratarea depresiei)
- telitromicină (pentru tratarea unei infecții numite pneumonie dobândită în comunitate)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu utilizați ELAHERE dacă sunteți gravidă deoarece poate dăuna copilului nenăscut.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă:

- Vi se va cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu ELAHERE.
- Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă (contracepție) în timpul tratamentului și timp de 7 luni după ultima doză de ELAHERE.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului sau în decurs de 7 luni după ultima doză de ELAHERE.
- Nu alăptați în timpul tratamentului și timp de 1 lună după ultima doză. ELAHERE poate trece în laptele matern.
- Nu se cunoaște dacă acest medicament vă poate afecta capacitatea de a rămâne gravidă (fertilitatea). Cu toate acestea, datorită modului de acțiune al medicamentului, este posibil să apară probleme de fertilitate atunci când se ia acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil ca ELAHERE să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nu conduceți vehicule, nu folosiți unelte și nu folosiți utilaje când aveți oricare dintre următoarele simptome și până când simptomele nu se ameliorează complet:

- vedere încețoșată
- leziuni ale nervilor care cauzează durere, amorțeală sau slăbiciune la nivelul mâinilor, brațelor sau picioarelor
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- sau amețeli

ELAHERE conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

ELAHERE conține polisorbat

Acest medicament conține 2,11 mg de polisorbat 20 per fiecare flacon. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum vi se va administra ELAHERE

ELAHERE vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală cu experiență în utilizarea medicamentelor împotriva cancerului.

ELAHERE vi se va administra prin perfuzie (picurare) în venă (intravenos).

- Medicul dumneavoastră vă va calcula doza în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.
- Vi se va administra o perfuzie la fiecare 3 săptămâni, în cicluri de tratament de 21 zile
- Fiecare perfuzie durează între 2 și 4 ore

Vi se va administra ELAHERE atât timp cât medicul dumneavoastră consideră că aveți beneficii în urma tratamentului.

Medicamentele administrate înainte de perfuzie

Medicul dumneavoastră vă va administra următoarele medicamente cu aproximativ 30 minute înainte de fiecare perfuzie:

- Corticosteroizi (precum dexametazona), care ajută la prevenirea inflamației
- Antihistaminice (precum difenhidramina), care ajută la prevenirea reacțiilor alergice
- Antipiretice (precum paracetamol), pentru reducerea febrei

De asemenea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă administreze corticosteroizi cu o zi înainte de perfuzie dacă ați avut anterior reacții legate de perfuzie.

Medicul dumneavoastră vă va administra, de asemenea, un medicament pentru a reduce greața și vărsăturile înainte de fiecare doză și ulterior, după caz.

Îngrijirea ochilor

Un oftalmolog vă va examina ochii înainte de a începe tratamentul cu ELAHERE.

- Înainte de fiecare ciclu de tratament de 21 zile, este important să îi spuneți medicului dumneavoastră sau oftalmologului dacă aveți probleme oculare noi sau care se agravează.
- Dacă în timpul tratamentului dezvoltați probleme oculare moderate sau severe, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de ELAHERE până când problemele dumneavoastră cu ochii se ameliorează.
- Medicul dumneavoastră poate ajusta, amâna sau opri definitiv tratamentul cu ELAHERE dacă problemele dumneavoastră cu ochii se agravează.

Lentile de contact

- Nu purtați lentile de contact în timpul tratamentului cu ELAHERE, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau oftalmologul vă spune să le purtați.

Picături oftalmice

- Vi se recomandă să utilizați picături oftalmice lubrifiante atunci când este necesar, pe toată durata tratamentului cu ELAHERE. Dacă prezentați reacții adverse moderate sau severe la nivelul ochilor, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să utilizați picături oftalmice cu corticosteroizi.
 - Utilizați picăturile oftalmice așa cum v-a spus medicul dumneavoastră

- Așteptați cel puțin 15 minute după utilizarea picăturilor oftalmice cu corticosteroizi înainte de a utiliza picăturile oftalmice lubrifiante.

Modificări ale dozei dacă aveți reacții adverse

Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza de ELAHERE dacă suferiți orice reacții adverse (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile).

Dacă vi se administrează mai mult ELAHERE decât trebuie

Deoarece perfuzia vă este administrată de către medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală specializată, este puțin probabil să se producă un supradozaj. Dacă primiți o cantitate prea mare de medicament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape.

Dacă se omite o doză de ELAHERE

Dacă uitați sau lipșiți de la programarea dumneavoastră pentru administrarea perfuziei, sunați medicul sau centrul de tratament pentru a stabili o altă programare cât mai curând posibil. Nu așteptați până la următoarea vizită planificată. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficace, este foarte important să nu omiteți o doză decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Dacă încetați tratamentul cu ELAHERE

Nu trebuie să întrerupeți tratamentul fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Tratamentul cu ELAHERE necesită, de obicei, mai multe cicluri de tratament. Numărul de perfuzii care vi se administrează va depinde de modul în care cancerul dumneavoastră răspunde la tratament. Prin urmare, trebuie să continuați să primiți ELAHERE chiar dacă vedeți că simptomele dumneavoastră se ameliorează și până când medicul dumneavoastră decide că ELAHERE trebuie oprit.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele următoarelor reacții adverse grave. Este posibil să aveți doar unul sau unele dintre aceste simptome. Semnele sau simptomele pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- **Probleme cu ochii:** afectarea corneei (stratul superior transparent al ochiului) (keratopatie), opacifierea cristalinului (cataractă), vedere încețoșată, sensibilitate la lumină (fotofobie), durere oculară și uscăciune a ochilor.
- **Inflamație la nivelul plămânilor:** dificultăți de respirație, tuse și cicatrici ale plămânilor (observate la radiografie). Alte simptome cauzate de niveluri scăzute de oxigen pot include confuzie, senzație de agitație, ritm cardiac rapid sau albăstrirea pielii.
- **Leziuni ale nervilor la nivelul brațelor și picioarelor:** senzație de înțepături și ace, furnicături, senzație de arsură, durere, slăbiciune musculară sau un simț tactil neplăcut și anormal la nivelul brațelor sau picioarelor.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- **Reacții legate de perfuzie sau hipersensibilitate:** tensiune arterială scăzută, febră, frisoane, greață, vărsături, durere de cap, senzație de amețală, dificultăți de respirație, respirație

șuierătoare, erupție cutanată, bufeuri (înroșire), umflarea feței sau în jurul ochilor, strănut, mâncărime și durere musculară sau articulară.

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus, medicul dumneavoastră poate întrerupe sau reduce tratamentul până la dispariția simptomelor. În cazuri mai grave, tratamentul va fi oprit definitiv.

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție a tractului urinar (ITU)
- pierdere a poftei de mâncare
- durere de cap
- abdomen umflat (distensie abdominală)
- durere de burtă (abdominală)
- diaree
- constipație
- senzație de rău (greață) sau vărsături
- durere articulară (artralgie)
- senzație de oboseală

Observate la analizele de sânge

- număr scăzut de celule roșii din sânge, care duce la senzație de oboseală și piele palidă (anemie)
- număr scăzut de trombocite din sânge care poate duce la sângerare și vânătăi (trombocitopenie)
- niveluri scăzute de magneziu în sânge care pot duce la greață, slăbiciune, contracții, crampe sau bătăi neregulate ale inimii (hipomagneziemie)
- niveluri crescute de aspartat aminotransferază (AST) și alanin aminotransferază (ALT), care arată probleme ale ficatului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- deshidratare
- dificultăți în a adormi și a rămâne adormit și o calitate slabă a somnului (insomnie)
- tulburări ale gustului (disgeuzie)
- senzație de amețală
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- acumulare de lichid în burtă (abdomen) (ascită)
- urcarea acidului gastric în partea tractului digestiv pentru transportul de alimente (boală de reflux gastroesofagian)
- inflamarea mucoasei gurii (stomatită)
- indigestie (dispepsie)
- mâncărime la nivelul pielii (prurit)
- durere musculară (mialgie)
- durere de spate
- dureri la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor și labei piciorului
- spasme musculare
- scădere în greutate

Observate la analizele de sânge

- număr scăzut de neutrofile care poate afecta capacitatea corpului de a lupta împotriva infecțiilor (neutropenie)
- niveluri scăzute de potasiu în sânge care pot duce la slăbiciune, crampe musculare, furnicături și tulburare de ritm al inimii (hipopotasemie)

- niveluri crescute ale bilirubinei în sânge care pot duce la îngălbenirea pielii sau a ochilor (hiperbilirubinemie)
- niveluri crescute de fosfatază alcalină (ALP) și de gama-glutamil transferază (GGT), care arată probleme ale ficatului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ELAHERE

ELAHERE va fi păstrat de către medic și farmacist la spital sau clinică.

Pentru a păstra corect ELAHERE:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra flacoanele în poziție verticală, la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Dacă soluția preparată nu este utilizată imediat, aceasta poate fi păstrată fie la temperatura camerei (15°C – 25°C) pentru cel mult 8 ore (inclusiv timpul de perfuzare), fie la frigider (2°C – 8°C) pentru cel mult 24 ore apoi la temperatura camerei (15°C – 25°C) pentru cel mult 8 ore (inclusiv timpul de perfuzare).
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau decolorată.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Farmacistul spitalului va arunca medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ELAHERE

- Substanța activă este mirvetuximab soravtansine. Fiecare flacon de 20 ml conține mirvetuximab soravtansine 100 mg la o concentrație de 5 mg/ml.
- Celelalte ingrediente sunt acid acetic glacial (E260), acetat de sodiu (E262), sucroză, polisorbit 20 (E432) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2, „ELAHERE conține sodiu” și „ELAHERE conține polisorbit”).

Cum arată ELAHERE și conținutul ambalajului

Medicamentul este o soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră. Se prezintă într-o fiolă de sticlă cu un dop de cauciuc, un sigiliu de aluminiu și un capac detașabil albastru regal.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate,

Dundalk, A91 P9KD, Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

França

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Irlanda

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

Abbvie Sp. z o.o.

Tel: +48 22 372 78 00

Portugalia

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

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Pentru a asculta sau a solicita o copie a acestui prospect în <Braille>, <variantă tipărită cu litere mari> sau <variantă audio>, contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

ELAHERE este un medicament citotoxic. Respectați procedurile speciale de manipulare și eliminare aplicabile.

Preparare

- Calculați doza (mg) (pe baza greutateii corporale ideale ajustate a pacientei (GCIA)), volumul total (ml) de soluție necesar și numărul de flacoane de ELAHERE necesare. Va fi necesar mai mult de un flacon pentru o doză completă.
- Scoateți flacoanele de ELAHERE din frigider și lăsați-le să se încălzească la temperatura camerei.
- Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru depistarea eventualelor particule și decolorării, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru. ELAHERE este o soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră.
- Medicamentul nu trebuie utilizat dacă soluția este decolorată sau tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
- Învârtiți ușor și inspectați fiecare flacon înainte de a extrage volumul de doză calculat de ELAHERE pentru diluarea suplimentară ulterioară. A nu se agita flaconul.
- Utilizând o tehnică aseptică, extrageți volumul de doză calculat de ELAHERE pentru diluarea suplimentară ulterioară. Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.
- ELAHERE nu conține conservanți și este destinat doar pentru administrarea unei singure doze. Aruncați orice soluție neutilizată rămasă în flacon.

Diluare

- ELAHERE trebuie diluat înainte de administrare cu glucoză 5% până la o concentrație finală de 1 mg/ml până la 2 mg/ml.
- ELAHERE nu este compatibil cu clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă. ELAHERE nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau lichide intravenoase.
- Stabiliți volumul de glucoză 5% necesar pentru a obține concentrația finală de substanță activă diluată. Fie îndepărtați excesul de glucoză 5% dintr-o pungă de perfuzie preumplută, fie

adăugați volumul calculat de glucoză 5% într-o pungă de perfuzie sterilă goală. Adăugați apoi volumul calculat al dozei de ELAHERE în punga de perfuzie.

- Amestecați ușor soluția diluată prin răsturnarea lentă a pungii de câteva ori pentru a asigura o amestecare uniformă. A nu se scutura sau agita.
- După diluare, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată între 1 mg/ml și 2 mg/ml timp de 8 ore la 15 °C – 25 °C sau timp de 24 ore la 2 °C – 8 °C urmate de 8 ore la 15 °C – 25 °C.
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazurilor în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării revine utilizatorului.
- Dacă soluția de perfuzie diluată nu este utilizată imediat, păstrați soluția în conformitate cu pct. 6.3 din Rezumatul caracteristicilor produsului. Dacă este refrigerată, lăsați punga de perfuzie să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. După refrigerare, administrați soluțiile de perfuzie diluate în termen de 8 ore (inclusiv timpul de perfuzare).
- Nu congelați soluția de perfuzie preparată.

Administrare

- Inspectați vizual punga de perfuzie intravenoasă ELAHERE pentru detectarea particulelor și a decolorării înainte de administrare.
- Administrați premedicații înainte de administrarea ELAHERE (vezi pct. 4.2).
- Administrați ELAHERE numai ca perfuzie intravenoasă, utilizând un filtru de linie din polietersulfonă (PES) de 0,2 sau 0,22 μm. Nu înlocuiți cu alte materiale de membrană.
- Trebuie evitată utilizarea dispozitivelor de administrare care conțin di-2-etilhexil ftalat (DEHP).
- Administrați doza inițială sub formă de perfuzie intravenoasă la o viteză de 1 mg/minut. Dacă este bine tolerată după 30 minute la 1 mg/minut, viteza de perfuzare poate fi crescută la 3 mg/minut. Dacă este bine tolerată după 30 minute la 3 mg/minut, viteza de perfuzare poate fi crescută la 5 mg/minut.
- Dacă nu apar reacții legate de perfuzie cu doza anterioară, perfuziile ulterioare trebuie începute la viteza maximă tolerată și pot fi crescute până la o viteză maximă de perfuzare de 5 mg/minut, după cum este tolerată.
- După perfuzie, spălați linia intravenoasă cu glucoză 5% pentru a asigura administrarea întregii doze. Nu utilizați alte lichide intravenoase pentru spălare.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.