

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ELAHERE®

mirvetuximabe soravtansina

APRESENTAÇÕES:

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) solução para diluição injetável de 5 mg/mL em frasco-ampola de vidro com 20 ml (100 mg/20 mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) de 100 mg/20 mL (5 mg/mL) contém:

Mirvetuximabe soravtansina	100 mg
Excipientes* qsp	20 mL

*ácido acético, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose e água para injetáveis.

AVISO: TOXICIDADE OCULAR - ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) pode causar toxicidade ocular grave, incluindo deficiência visual, ceratopatia, olho seco, fotofobia, dor ocular e uveíte (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Realize um exame oftalmológico, incluindo acuidade visual e exame com lâmpada de fenda, antes do início de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), a cada dois ciclos durante os primeiros 8 ciclos e conforme indicação clínica (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Administrar lágrimas artificiais profiláticas e esteroides tópicos oftálmicos (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Suspenda ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no caso de toxicidades oculares até melhora e retomar com dose igual ou reduzida (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Descontinuar ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no caso de toxicidade ocular de grau 4 (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) indicado para o tratamento de pacientes adultas com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário, positivo para receptor de folato alfa (FR α) e resistente à platina que receberam de uma a três terapias sistêmicas anteriores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo 0416

A eficácia de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) foi avaliada no Estudo 0416 (MIRASOL, NCT04209855), um ensaio multicêntrico, aberto, com controle ativo, randomizado, de dois braços, em pacientes (n=453) com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário, positivo para receptor de folato alfa (FR α) e resistente à platina. Os pacientes foram autorizados a receber até três linhas anteriores de terapia sistêmica. O ensaio incluiu pacientes cujos tumores eram positivos para expressão de FR α , conforme determinado pelo Ensaio VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) Rx Dx ($\geq 75\%$ de células tumorais viáveis com uma intensidade de coloração moderada (2) e/ou forte (3) da membrana por imunohistoquímica (IHC)). Os pacientes foram excluídos se apresentassem distúrbios da córnea, condições

oculares que necessitassem de tratamento contínuo, neuropatia periférica de Grau >1 ou doença pulmonar intersticial não infecciosa.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) 6 mg/kg (com base no peso corporal ideal ajustado) como uma infusão intravenosa a cada 3 semanas ou quimioterapia de escolha do investigador (paclitaxel, doxorrubicina lipossomal peguilada [PLD] ou topotecano) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. As avaliações da resposta tumoral ocorreram a cada 6 semanas durante as primeiras 36 semanas e a cada 12 semanas a partir de então. A randomização foi estratificada pelos seguintes fatores: número de linhas de terapia anteriores (1 vs. 2 vs. 3) e quimioterapia (paclitaxel vs. PLD vs. topotecano) escolhidas antes da randomização.

As principais medidas de resultados de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador, a taxa de resposta global confirmada (ORR) e a sobrevida global (OS). SLP e ORR foram avaliadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1. A idade média foi de 63 anos (intervalo: 29 a 88); 66% eram brancos, 12% eram asiáticos, 3% eram negros ou afro-americanos e 18% não tinham etnia informada. Seis por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Quase todos os pacientes tiveram um ECOG PS de 0 (55%) ou 1 (44%). Quatorze por cento dos pacientes haviam recebido 1 linha anterior de terapia sistêmica, 39% dos pacientes haviam recebido 2 linhas anteriores de terapia sistêmica e 47% dos pacientes haviam recebido 3 linhas anteriores de terapia sistêmica. Trinta e sete por cento dos pacientes receberam terapia sistêmica prévia para doenças resistentes à platina. Sessenta e dois por cento dos pacientes receberam bevacizumabe anteriormente e 55% receberam um inibidor de PARP anteriormente.

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP, ORR e OS para pacientes randomizados para ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em comparação com quimioterapia.

Os resultados de eficácia do Estudo 0416 estão resumidos na Tabela 1 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 1. Resultados de Eficácia no Estudo 0416

	ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) n=227	Quimioterapia* n=226
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Número (%) de pacientes com eventos	176 (78)	166 (73)
Mediana, meses (95% IC)	5,6 (4,3, 5,9)	4,0 (2,9, 4,5)
Razão de risco (95% IC)	0,65 (0,52, 0,81)	
valor de p ^a	<0,0001	
Sobrevida Global (OS)		
Número (%) de pacientes com eventos	90(40)	114 (50)
Mediana, meses (95% IC)	16,5 (14,5, 24,6)	12,7 (10,9, 14,4)
Razão de Risco (95% IC)	0,67 (0,50, 0,88)	
valor de p ^a	0,0046	
Taxa de resposta global confirmada (ORR)		
Número de pacientes com doença mensurável no início do estudo	225	224
ORR (95% IC)	42% (36, 49)	16% (12, 22)
Resposta completa	5%	0%
Resposta parcial	37%	16%
valor de p ^b	<0,0001	

* Quimioterapia: paclitaxel, PLD ou topotecano.

^a Valor de p bilateral baseado no teste log-rank estratificado.

^b Valor de p bilateral baseado no teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão no Estudo 0416

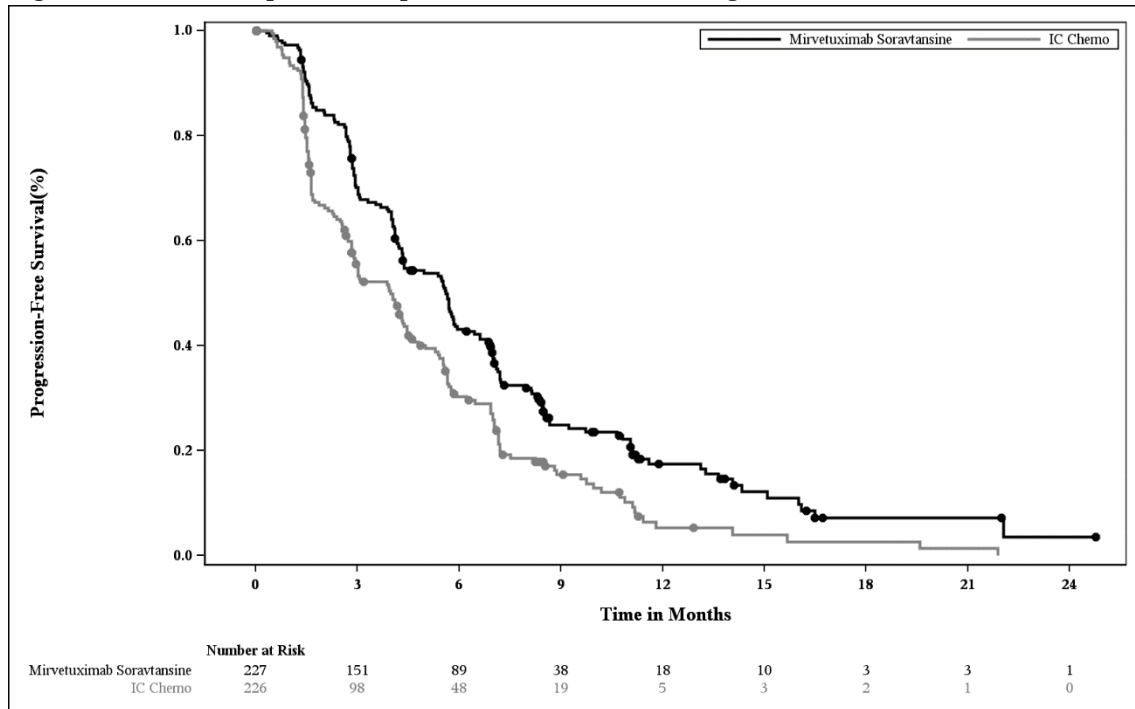
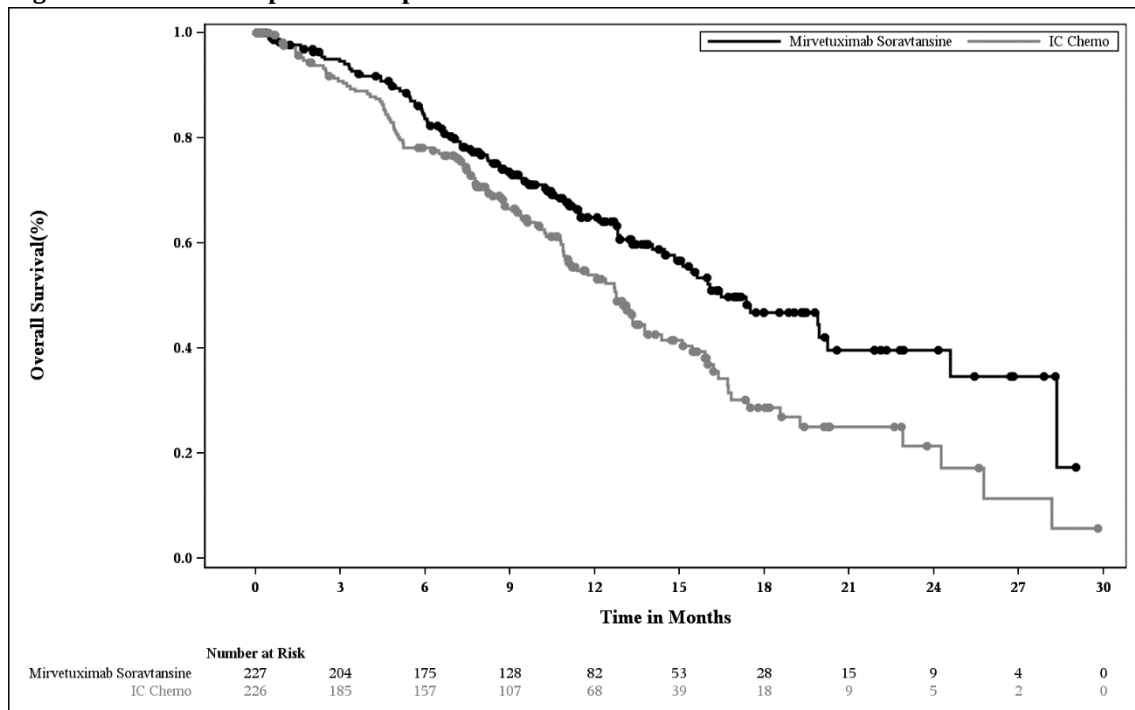


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Geral no Estudo 0416



Estudo 0417

A eficácia de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) foi avaliada no Estudo 0417 (SORAYA, NCT04296890), um ensaio de braço único de pacientes com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário, positivo para receptor de folato alfa (FR α), resistente à platina (n=106). Foi permitido que os pacientes tivessem recebido até três linhas anteriores de terapia sistêmica. Todos os pacientes deveriam ter recebido bevacizumabe anteriormente. O ensaio incluiu pacientes cujos tumores eram positivos para expressão de FR α , conforme determinado pelo Ensaio VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx. Os pacientes foram excluídos se apresentassem distúrbios da córnea, condições oculares que

necessitassem de tratamento contínuo, neuropatia periférica de Grau >1 ou doença pulmonar intersticial não infecciosa.

Os pacientes receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) 6 mg/kg (com base no peso corporal ideal ajustado) como infusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. As avaliações da resposta tumoral ocorreram a cada 6 semanas durante as primeiras 36 semanas e a cada 12 semanas a partir de então.

As principais medidas de resultados de eficácia foram a taxa de resposta global (ORR) avaliada pelo investigador e a duração da resposta (DOR) avaliadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1.

A população de eficácia avaliável incluiu 104 pacientes com doença resistente à platina, que apresentavam doença mensurável e receberam pelo menos uma dose de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). Nestes 104 pacientes, a idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 35 a 85); 96% eram brancos, 2% eram asiáticos e 2% não tinham etnia informada. Dois por cento dos pacientes eram hispânicos ou latinos. Todos os pacientes tiveram um ECOG PS de 0 (57%) ou 1 (43%). Dez por cento dos pacientes haviam recebido 1 linha anterior de terapia sistêmica, 39% dos pacientes haviam recebido 2 linhas anteriores de terapia sistêmica e 50% dos pacientes haviam recebido 3 linhas anteriores de terapia sistêmica. Todos os pacientes haviam recebido bevacizumabe anteriormente e 47% receberam um inibidor de PARP anteriormente.

Os resultados de eficácia do Estudo 0417 estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de Eficácia no Estudo 0417

	ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (N= 104)
Taxa de Resposta Global Confirmada^a	32%
(95% IC)	(23, 42)
Taxa de resposta completa	5%
Taxa de resposta parcial	27%
Duração da Resposta	N=33
Duração mediana da resposta, meses	6,9
(95% IC)	(5.6, 9.7)

^a Avaliação do investigador.

Os resultados da avaliação da resposta utilizando uma revisão radiológica independente foram consistentes com a avaliação do investigador.

Referências bibliográficas

Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, Lee JY, Moroney JW, Colombo N, Roszak A, Tromp J, Myers T, Lee JW, Beiner M, Cosgrove CM, Cibula D, Martin LP, Sabatier R, Buscema J, Estévez-García P, Coffman L, Nicum S, Duska LR, Pignata S, Gálvez F, Wang Y, Method M, Berkenblit A, Bello Roufai D, Van Gorp T; Gynecologic Oncology Group Partners and the European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2162-2174. doi: 10.1056/NEJMoa2309169. PMID: 38055253.

Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, Colombo N, Van Gorp T, Konner JA, Marin MR, Harter P, Murphy CG, Wang J, Noble E, Esteves B, Method M, Coleman RL. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. J Clin Oncol. 2023 May 1;41(13):2436-2445. doi: 10.1200/JCO.22.01900. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36716407; PMCID: PMC10150846.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é um anticorpo conjugado à droga (ADC). O anticorpo é uma IgG1 quimérica dirigida contra o receptor de folato alfa (FR α). A molécula sintética, DM4, é um inibidor de microtúbulos ligado ao anticorpo através de um ligante clivável. Após a ligação ao FR α , o mirvetuximabe soravtansina é internalizado seguido pela liberação intracelular de DM4 através de clivagem proteolítica. O DM4 interrompe a rede de microtúbulos dentro da célula, resultando na parada do ciclo celular e na morte celular por apoptose.

Farmacodinâmica

Relações Exposição-Resposta

Uma exposição mais elevada ao ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) foi associada a taxas de resposta globais mais elevadas e a uma SLP e OS medianas mais longas; uma maior exposição ao ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) também foi associada a uma maior incidência de reações adversas oculares, bem como a um aumento marginal da neuropatia periférica.

Eletrofisiologia Cardíaca

Na dose recomendada aprovada, ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) não causou grandes aumentos médios (>10 mseg) no intervalo QTc.

Farmacocinética

A farmacocinética foi caracterizada em pacientes que receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) 0,16 mg/kg a 8,7 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) (0,03 vezes a 1,4 vezes a dose recomendada aprovada de 6 mg/kg PCIA), salvo indicação em contrário.

A Tabela 3 resume os parâmetros de exposição de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), DM4 não conjugado e seu metabólito S-metil-DM4 após administração do primeiro ciclo (3 semanas). As concentrações máximas de mirvetuximabe soravtansina foram observadas perto do final da infusão intravenosa, enquanto as concentrações máximas de DM4 não conjugado foram observadas no segundo dia após a administração e as concentrações máximas de S-metil-DM4 foram observadas aproximadamente 3 dias após a administração. As concentrações no estado estacionário de mirvetuximabe soravtansina, DM4 e S-metil-DM4 foram atingidas após um ciclo de 3 semanas. A acumulação de mirvetuximabe soravtansina, DM4 e S-metil-DM4 foi mínima após múltiplos ciclos.

Tabela 3 Parâmetros de Exposição de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), DM4 Não Conjugado e S-metil DM4 Após o Primeiro Ciclo na Dosagem de 6 mg/kg

	Média de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) ($\pm$DP)	Média DM4 Não Conjugada ($\pm$DP)	Média de S-metil-DM4 ($\pm$DP)
C _{max}	137,3 ($\pm$ 62,3) Lig/ml,	4,1 ($\pm$ 2,3) ng/mL	7,0 ($\pm$ 6,8) ng/mL
AUC _{tau}	20,6 ($\pm$ 6,8) h*mg/mL	530 ($\pm$ 245) h*ng/mL	1848 ($\pm$ 1585) h*ng/mL

C_{max} = concentração máxima, AUC_{tau} = área sob a curva de concentração vs. tempo durante o intervalo de dosagem (21 dias).

Distribuição

O volume médio ($\pm$ DP) de distribuição no estado estacionário de mirvetuximabe soravtansina foi de 2,6 ($\pm$ 2,9) L.

A ligação às proteínas plasmáticas humanas de DM4 e S-metil DM4 foi >99%, *in vitro*.

Eliminação

Para ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), a depuração plasmática total (média [CV%]) foi de 19 mL/hora (52%) e a meia-vida média da fase terminal após a primeira dose foi de 4,8 dias, levando a um estado estacionário em aproximadamente 24 dias.

Para o DM4 não conjugado, a depuração plasmática total (média [CV%]) foi de 14 L/hora (31%) e a meia-vida média da fase terminal foi de 2,8 dias.

Para o S-metil-DM4, a depuração plasmática total (média [CV%]) foi de 4,3 L/hora (64%) e a meia-vida média da fase terminal foi de 5 dias.

Metabolismo

Espera-se que a porção de anticorpo monoclonal de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) seja metabolizada em pequenos peptídeos por vias catabólicas. DM4 e S-metil-DM4 não conjugados sofrem metabolismo pelo CYP3A4. No plasma humano, o DM4 e o S-metil DM4 foram identificados como os principais metabólitos circulantes, representando aproximadamente 0,4% e 1,4% da AUC do mirvetuximabe soravtansina, respectivamente.

Excreção

S-metil DM4 e DM4-sulfo-SPDB-lisina foram detectados na urina dentro de 24 horas após a infusão como os principais metabólitos.

Populações Especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) com base na idade (32 a 89 anos), etnia (branca, negra ou asiática), peso corporal (36 a 136 kg), comprometimento hepático leve (bilirrubina total $\leq$ LSN e qualquer AST $>$ LSN ou bilirrubina total >1 a 1,5 vezes LSN e qualquer AST) ou insuficiência renal leve a moderada (CLcr 30 a 89 mL/min).

A farmacocinética de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (bilirrubina total $>1,5$ LSN com qualquer AST) ou comprometimento renal grave (CLcr 15 a 30 mL/min) é desconhecida.

Estudos de Interação Medicamentosa

Estudos Clínicos e Abordagens Baseadas em Modelos

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o potencial de interação medicamentosa do ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina).

Não houve diferenças na exposição entre os pacientes que receberam concomitantemente inibidores fracos ou moderados do CYP3A4 ou inibidores da glicoproteína P (P-gp) e aqueles que não o fizeram.

Estudos In Vitro

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

Sistemas Transportadores: DM4 não conjugado e S-metil DM4 são substratos da P-gp, mas não são inibidores da P-gp.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas (ADA), incluindo anticorpos neutralizantes, é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de ADAs nos estudos descritos abaixo com a incidência de ADAs para ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em outros estudos.

Com uma duração média de tratamento de 4,4 meses nos Estudos 0416, 0417, 0401 e 0403, em pacientes com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário que receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) a 6 mg/kg PCIA por via intravenosa a cada 3 semanas, 9% (57/626) dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-mirvetuximabe soravtansina. Anticorpos neutralizantes foram detectados em 47% (27/57) dos pacientes ADApositivos.

Não foi observada diferença clinicamente significativa nas concentrações mínimas de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) entre pacientes ADA positivos e ADA negativos. A formação de anticorpos anti-mirvetuximabe soravtansina foi associada a uma maior incidência de reações relacionadas à infusão (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”). O efeito dos anticorpos antidrogas na eficácia não foi totalmente

caracterizado. Com base em dados limitados, a presença de anticorpos anti-mirvetuximabe soravtansina pode estar associada a uma diminuição da eficácia em pacientes ADA-positivos quando comparados com pacientes ADA-negativos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados em “COMPOSIÇÃO”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Distúrbios Oculares

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) pode causar reações adversas oculares graves, incluindo deficiência visual, ceratopatia (distúrbios da córnea), olho seco, fotofobia, dor ocular e uveíte.

Reações adversas oculares ocorreram em 59% dos pacientes com câncer de ovário tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). Onze por cento (11%) dos pacientes apresentaram reações adversas oculares de Grau 3, incluindo visão turva, ceratopatia (distúrbios da córnea), olho seco, catarata, fotofobia e dor ocular; dois pacientes (0,3%) apresentaram eventos de Grau 4 (ceratopatia e catarata). As reações adversas oculares mais comuns ($\geq 5\%$) foram visão turva (48%), ceratopatia (36%), olho seco (27%), catarata (16%), fotofobia (14%) e dor ocular (10%) (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

O tempo médio até o início da primeira reação adversa ocular foi de 5,1 semanas (intervalo: 0,1 a 68,6). Dos pacientes que apresentaram eventos oculares, 53% tiveram resolução completa; 38% tiveram melhora parcial (definida como uma diminuição na gravidade em um ou mais graus em relação ao pior grau) no último acompanhamento. As reações adversas oculares levaram à descontinuação permanente de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em 1% dos pacientes.

Recomenda-se a pré-medicação e o uso de colírios de esteroides tópicos lubrificantes e oftálmicos durante o tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Aconselhe as pacientes a evitarem o uso de lentes de contato durante o tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), a menos que seja orientada por um profissional de saúde.

Encaminhe os pacientes a um oftalmologista para um exame oftalmológico, incluindo acuidade visual e exame com lâmpada de fenda, antes do início do tratamento, a cada dois ciclos durante os primeiros 8 ciclos e conforme indicação clínica. Encaminhe imediatamente os pacientes a um oftalmologista em caso de sinais e sintomas oculares novos ou agravados.

Monitore a toxicidade ocular e retenha, reduza ou descontinue permanentemente ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) com base na gravidade e persistência das reações adversas oculares. (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Pneumonite

Doença pulmonar intersticial (DPI) grave, com risco de vida ou fatal, incluindo pneumonite, pode ocorrer em pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina).

Pneumonite ocorreu em 10% dos pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), incluindo 1% com eventos de Grau 3 e 1 paciente (0,1%) com evento de Grau 4. Um paciente (0,1%) faleceu por insuficiência respiratória em quadro de pneumonite e metástases pulmonares. Um paciente (0,1%) faleceu por insuficiência respiratória de etiologia desconhecida.

A pneumonite levou à descontinuação permanente de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em 3% dos pacientes.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas pulmonares de pneumonite, que podem incluir hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais em exames radiológicos. Causas infecciosas, neoplásicas e outras causas para tais sintomas devem ser excluídas através de investigações apropriadas. Suspenda ELAHERE®

(mirvetuximabe soravtansina) em pacientes que desenvolvam pneumonite de Grau 2 persistente ou recorrente até que os sintomas desapareçam para $\leq$ Grau 1 e considere a redução da dose. Descontinuar permanentemente o ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em todos os pacientes com pneumonite de Grau 3 ou 4) (ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Pacientes assintomáticos podem continuar a administração de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) com monitoramento rigoroso.

Neuropatia Periférica

A neuropatia periférica ocorreu em 36% dos pacientes com câncer de ovário tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em ensaios clínicos; 3% dos pacientes apresentaram neuropatia periférica de Grau 3. As reações adversas da neuropatia periférica incluíram neuropatia periférica (20%), neuropatia sensorial periférica (9%), parestesia (6%), neurotoxicidade (3%), hipoestesia (1%), neuropatia motora periférica (0,9%), polineuropatia (0,3%) e neuropatia sensorio-motora periférica (0,1%).

O tempo médio até o início da neuropatia periférica foi de 5,9 semanas (intervalo de 0,1 a 126,7). Dos pacientes que apresentaram neuropatia periférica, 23% tiveram resolução completa e 12% tiveram melhora parcial (definida como uma diminuição na gravidade em um ou mais graus a partir do pior grau) no último acompanhamento. A neuropatia periférica levou à descontinuação de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em 0,7% dos pacientes.

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de neuropatia, como parestesia, formigamento ou sensação de queimação, dor neuropática, fraqueza muscular ou disestesia. Para pacientes que apresentam neuropatia periférica nova ou agravada, suspenda a dosagem, reduza a dose ou descontinue permanentemente o ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) com base na gravidade da neuropatia periférica (ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Extravasamento

Reações adversas secundárias ao extravasamento foram observadas em pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). As reações locais podem incluir eritema, sensibilidade, irritação da pele, dor ou inchaço no local da infusão. Casos de lesão epidérmica ou necrose foram observados dias ou semanas após o extravasamento.

Monitore os pacientes quanto à possível ocorrência de extravasamento durante a administração. Se ocorrer extravasamento, interrompa a infusão e siga as práticas clínicas padrão.

Toxicidade Embrionofetal

Com base no seu mecanismo de ação, ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) pode causar danos embrionofetais quando administrado a mulheres grávidas porque contém um composto genotóxico (DM4) e afeta células em divisão ativa.

Aconselhe as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar contraceptivos eficazes durante o tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) e por 7 meses após a última dose.

Uso em populações especiais

Uso na gravidez

Resumo de Riscos

Com base no seu mecanismo de ação, ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) pode causar danos embrionofetais quando administrado a mulheres grávidas porque contém um composto genotóxico (DM4) e afeta células em divisão ativa. Sabe-se que a imunoglobulina G humana (IgG) atravessa a barreira placentária; portanto, ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) tem potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Não há dados disponíveis em humanos sobre o uso de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em mulheres grávidas para indicar um risco associado ao medicamento. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). Aconselhe os pacientes sobre o risco potencial para o feto.

O risco histórico estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, o risco estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2-4% e 15-20%, respectivamente.

Dados em Animais: Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). O componente citotóxico do ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), DM4, perturba a função dos microtúbulos, é genotóxico e pode ser tóxico para células em divisão ativa, sugerindo que tem potencial para causar embriotoxicidade e teratogenicidade.

Lactação

Resumo de Riscos.

Não existem dados sobre a presença de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no leite humano ou os efeitos na criança lactente ou na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças lactente, aconselhe as mulheres a não amamentarem durante o tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) e durante 1 mês após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) pode causar danos embriofetais quando administrado a uma mulher grávida.

Testes de gravidez

Verifique a possibilidade de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina).

Contracepção

Mulheres: Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar contraceptivos eficazes durante o tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) e por 7 meses após a última dose.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia do ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Das 682 pacientes com câncer epitelial de ovário que foram tratadas com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em todos os estudos, 44% das pacientes tinham ≥ 65 anos de idade. Reações adversas de Grau ≥ 3 ocorreram em 51% dos pacientes com ≥ 65 anos e em 45% com < 65 anos. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na eficácia ou segurança entre pacientes com ≥ 65 anos de idade em comparação com pacientes mais jovens.

A idade não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (ver em “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Insuficiência Renal

Nenhum ajuste posológico de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é recomendado para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (CLcr 30 a 89 mL/min). O efeito da insuficiência renal grave (CLcr

15 a < 30 mL/min) ou doença renal em estágio terminal com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é desconhecido (ver em “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”).

Insuficiência Hepática

Evite o uso de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (bilirrubina total >1,5 LSN).

Nenhum ajuste posológico de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total ≤LSN e AST >LSN ou bilirrubina total >1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST) (ver em “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”).

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) na capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Os efeitos de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas podem ser moderados. Os pacientes podem apresentar distúrbios visuais ou neuropatia periférica durante o tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (ver em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fortes inibidores de CYP3A4

DM4 é um substrato do CYP3A4. O uso concomitante de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) com inibidores fortes do CYP3A4 pode aumentar a exposição ao DM4 não conjugado (ver em “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”), o que pode aumentar o risco de reações adversas de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (ver em “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”). Monitore de perto os pacientes quanto a reações adversas com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) quando usado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A4 (ver em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devem mantidos em sua embalagem original, armazenados e transportados na posição vertical. Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C) até o momento de sua preparação. Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) solução para diluição injetável tem validade de 60 meses a partir da data de sua fabricação. ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é um medicamento de uso hospitalar. Siga os procedimentos de preparo, manuseio e descarte.

Cuidados de armazenamento após diluição e preparo

Se a solução injetável diluída não for usada imediatamente, armazenar em temperatura ambiente (de 18 °C a 25 °C) por no máximo 8 horas (incluindo o tempo de infusão) ou armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por no máximo 12 horas. Se refrigerado, deixe o saco de infusão atingir a temperatura ambiente antes da administração. Após refrigeração, administre as soluções diluídas dentro de 8 horas (incluindo o tempo de infusão). Não congele a solução injetável preparada.

Após preparo, manter em temperatura ambiente (18 °C a 25 °C) por no máximo 8 horas (incluindo o tempo de infusão) ou armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por no máximo 12 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é composto por um frasco-ampola de dose única contendo 100 mg de mirvetuximabe soravtansina em 20 ml (5 mg/ml) de solução injetável incolor, límpida a levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Seleção de pacientes

Selecione pacientes para o tratamento de câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário resistente à platina com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) com base na presença positiva de expressão de FR α (ver em “1. INDICAÇÕES” e “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”) utilizando um teste validado.

Os pacientes elegíveis devem apresentar um estado tumoral FR α definido como ≥ 75 % de células tumorais viáveis que demonstrem uma coloração moderada (2+) e/ou forte (3+) da membrana por imunohistoquímica (IHC), avaliado por um dispositivo médico de diagnóstico in vitro (DIV).

Dose Recomendada

A dose recomendada de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é de 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) administrada uma vez a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias) como uma infusão intravenosa até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A dose baseada no PCIA reduz a variabilidade da exposição para pacientes com peso insuficiente ou acima do peso.

A dose total ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é calculada com base no PCIA de cada paciente usando a seguinte fórmula:

$$\text{PCIA} = \text{Peso Corporal Ideal (IBW [kg])} + 0,4 * (\text{Peso real [kg]} - \text{IBW}).$$

$$\text{IBW feminino [kg]} = 0,9 * \text{altura[cm]} - 92.$$

Pré-medicação e Cuidados Oftalmológicos Necessários

Pré-medicação

Administre as pré-medicações da Tabela 4 antes de cada infusão de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) para reduzir a incidência e gravidade das reações relacionadas à infusão (IRRs), náuseas e vômitos.

Tabela 4. Pré-medicação Antes de Cada Infusão de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina)

Pré-medicação	Via de Administração	Exemplos (ou equivalente)	Tempo de Administração Antes da Infusão de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina)
Corticosteroide	intravenoso	dexametasona 10 mg	Pelo menos 30 minutos antes
Anti-histamínico	oral ou intravenoso	difenidramina 25 mg a 50 mg	
Antipirético	oral ou intravenoso	paracetamol 325 mg a 650 mg	
Antiemético	oral ou intravenoso	Antagonista do receptor de serotonina 5-HT ₃ ou alternativas apropriadas	Antes de cada dose e depois conforme necessário

Considere pré-medicações adicionais, incluindo corticosteroides, no dia anterior à administração de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) para pacientes que apresentaram IRRs.

Exames Oftalmológicos e Pré-medicação

- Exame Oftalmológico: Realize um exame oftalmológico incluindo acuidade visual e exame com lâmpada de fenda antes do início do tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina), a cada dois ciclos durante os primeiros 8 ciclos e conforme indicação clínica.
- Esteroides Tópicos Oftálmicos: Recomenda-se o uso de esteroides tópicos oftálmicos. A prescrição inicial e renovações de qualquer medicamento corticosteroide devem ser feitas somente após exame com lâmpada de fenda. Administre uma gota de esteroides tópicos oftálmicos em cada olho 6 vezes ao dia, começando no dia anterior a cada infusão até o dia 4; em seguida, administre uma gota em cada olho 4 vezes ao dia durante os dias 5-8 de cada ciclo de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Colírio Lubrificante: O uso de colírios lubrificantes pelo menos quatro vezes ao dia e conforme necessário é recomendado durante o tratamento com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). Instrua os pacientes a usar colírios lubrificantes e aconselhe a esperar pelo menos 10 minutos após a administração oftálmica de esteroides tópicos antes de instilar colírios lubrificantes (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Modificações de Dose

A Tabela 5 fornece níveis de redução de dose e a Tabela 6 fornece modificações de dose para ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a reações adversas.

Tabela 5. Cronograma de Redução de Dose

	Níveis de Dose de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina)
Primeira Redução de Dose	5 mg/kg PCIA uma vez a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias)
Segunda Redução de Dose	4 mg/kg PCIA uma vez a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias)*

* Descontinue permanentemente em pacientes que não toleram 4 mg/kg de PCIA.

Tabela 6. Modificações de Dose para Reações Adversas

Reação Adversa	Gravidade da Reação Adversa*	Modificação de Dosagem
Ceratite/Ceratopatia (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Ceratite superficial não confluyente	Monitore.
	Ceratite superficial confluyente, defeito epitelial da córnea ou perda de 3 linhas ou mais na melhor acuidade visual corrigida	Suspender até melhorar ou resolver, depois manter o mesmo nível de dose ou considerar a redução da dose.
	Úlcera de córnea ou opacidade estromal ou melhor acuidade visual corrigida para longe 20/200 ou pior	Suspender até melhorar ou resolver e depois reduzir em um nível de dose.
	Perfuração da córnea	Descontinuar permanentemente.
Uveíte (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 1/ Célula rara na câmara anterior	Monitore.
	Grau 2/ 1-2+ Célula ou Sinalização na câmara anterior	Suspender até Grau 1 ou menos e depois manter a dose no mesmo nível de dose.
	Grau 3/ 3+ Célula ou Sinalização na câmara anterior	Suspender até Grau 1 ou menos e depois reduzir a dose em um nível de dose.
	Grau 4/ Hipópio	Descontinuar permanentemente.
	Grau 1	Monitore.

Pneumonite (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 2	Suspender até Grau 1 ou menos e depois manter o mesmo nível de dose ou considerar a redução da dose.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Neuropatia Periférica (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 2	Suspender até Grau 1 ou menos e depois reduzir em um nível de dose.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Reações/Hipersensibilidade Relacionadas à Infusão (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 1	Manter a taxa de infusão.
	Grau 2	• Interromper a infusão e administrar tratamento de suporte. • Após a recuperação dos sintomas, reinicie a infusão a 50% da taxa anterior e, se não aparecerem mais sintomas, aumente a taxa conforme apropriado até que a infusão seja concluída. • Administre pré-medicação adicional para ciclos futuros (consulte tabela 4).
	Grau 3 ou 4	• Interrompa imediatamente a infusão e administre tratamento de suporte. • Aconselhe o paciente a procurar tratamento de emergência e notifique imediatamente o seu médico se os sintomas relacionados à infusão reaparecerem. • Descontinuar permanentemente.
Hematológico (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 3 ou 4	Suspender até Grau 1 ou menos e depois retomar com um nível de dose mais baixo.
Outras Reações Adversas (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 3	Suspender até Grau 1 ou menos e depois retomar com um nível de dose mais baixo.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.

* Salvo especificação em contrário, Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE) versão 5.0.

Instruções de Preparo e Administração

Preparo

- ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é um medicamento de uso hospitalar. Siga os procedimentos de preparo, manuseio e descarte.
- Calcule a dose (mg) (com base no PCIA do paciente), o volume total (mL) de solução necessária e o número de frascos de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) necessários. Mais de um frasco será necessário para uma dose completa.
- Retire os frascos de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) da geladeira e até atingir a temperatura ambiente.

- Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é uma solução límpida a levemente opalescente e incolor.
- Gire suavemente e inspecione cada frasco antes de retirar o volume da dose calculada de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). Não agite o frasco.
- Utilizando técnica asséptica, retire o volume da dose calculada de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) para posterior diluição.
- ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) não contém conservantes e destina-se apenas a dose única. Descarte qualquer medicamento não utilizado que permaneça no frasco.

Diluição

- ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) deve ser diluído antes da administração com Injeção de Dextrose a 5%, USP, até uma concentração final de 1 mg/mL a 2 mg/mL.
- ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) é incompatível com Injeção de Cloreto de Sódio a 0,9%. ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos ou fluidos intravenosos.
- Determine o volume de Injeção de Dextrose a 5%, USP, necessário para atingir a concentração final do medicamento diluído. Remova o excesso de Injeção de Dextrose a 5%, USP, de uma bolsa intravenosa pré-cheia ou adicione o volume calculado de Injeção de Dextrose a 5%, USP, a uma bolsa intravenosa vazia e estéril. Em seguida, adicione o volume da dose calculada de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) à bolsa intravenosa.
- Misture suavemente a solução diluída do medicamento invertendo lentamente o saco várias vezes para garantir uma mistura uniforme. Não agite.
- Se a solução injetável diluída não for usada imediatamente, armazenar em temperatura ambiente (de 18 °C a 25 °C) por no máximo 8 horas (incluindo o tempo de infusão) ou armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por no máximo 12 horas. Se refrigerado, deixe o saco de infusão atingir a temperatura ambiente antes da administração. Após refrigeração, administre as soluções diluídas dentro de 8 horas (incluindo o tempo de infusão).
- Não congele a solução injetável preparada.

Administração

- Inspeção visualmente o saco de infusão intravenosa com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) quanto a partículas e descoloração antes da administração.
- Administre pré-medicações antes da administração de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (ver em tabela 4).
- Administre ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) apenas como infusão intravenosa, usando um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 µm. Não substitua outros materiais de membrana.
- Administre a dose inicial como infusão intravenosa na taxa de 1 mg/min. Se bem tolerado após 30 minutos na dose de 1 mg/min, a taxa de infusão pode ser aumentada para 3 mg/min. Se bem tolerado após 30 minutos na dose de 3 mg/min, a taxa de infusão pode ser aumentada para 5 mg/min.
- Se não ocorrerem reações relacionadas com a infusão com a dose anterior, as infusões subsequentes devem ser iniciadas à taxa máxima tolerada e podem ser aumentadas até uma taxa de infusão máxima de 5 mg/min, conforme tolerado.
- Após a infusão, lave a linha intravenosa com Injeção de Dextrose a 5%, USP, para garantir a administração da dose completa. Não use quaisquer outros fluidos intravenosos para lavagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas também são apresentadas em outras seções da bula:

- Distúrbios Oculares ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

- Pneumonite ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.
- Neuropatia Periférica ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Experiência em Estudos Clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A população de segurança agrupada descrita em Advertências e Precauções reflete a exposição ao ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) em 682 pacientes com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário a 6 mg/kg de PCIA administrado por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável no Estudo 0416, Estudo 0417, Estudo 0403 (NCT02631876) e Estudo 0401 (NCT01609556). A duração média do tratamento foi de 4,4 meses (intervalo: 1,0 a 30,0). Na população de segurança agrupada, as reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$), incluindo anomalias laboratoriais, foram aumento da aspartato aminotransferase, fadiga, aumento da alanina aminotransferase, visão turva, náuseas, aumento da fosfatase alcalina, diarreia, dor abdominal, ceratopatia, neuropatia periférica, dor musculoesquelética, diminuição dos linfócitos, diminuição das plaquetas, diminuição de magnésio, diminuição de hemoglobina, olho seco, constipação, diminuição de leucócitos, vômitos, diminuição de albumina, diminuição de apetite e diminuição de neutrófilos.

Câncer Epitelial de Ovário, Trompa de Falópio ou Câncer Peritoneal Primário

Estudo 0416

A segurança do ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) foi avaliada no Estudo 0416, um estudo multicêntrico, aberto, com controle ativo, randomizado, de dois braços, em pacientes (n=453) com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário resistente à platina (ver em “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). Os pacientes receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) 6 mg/kg PCIA uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A duração média do tratamento foi de 5 meses (intervalo: 0,69 a 27,4).

Ocorreram reações adversas graves em 24% dos pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). As reações adversas graves mais comuns ($\geq 2\%$) foram obstrução intestinal (5%), dor abdominal (3%) e efusão pleural (3%). Reações adversas fatais ocorreram em 3% dos pacientes, incluindo obstrução intestinal, dispneia no contexto de subíleo, sepse neutropênica, insuficiência cardiopulmonar, insuficiência respiratória, acidente vascular cerebral isquêmico e embolia pulmonar.

A descontinuação permanente de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a reações adversas ocorreu em 9% dos pacientes. As reações adversas mais comuns ($\geq 1\%$) que levaram à descontinuação permanente foram pneumonite (2%), visão turva (1%) e neuropatia periférica (1%).

Atrasos na dosagem de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a uma reação adversa ocorreram em 54% dos pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). As reações adversas que exigiram atrasos na dosagem em $\geq 3\%$ dos pacientes incluíram visão turva (22%), ceratopatia (19%), olho seco (7%), neutropenia (6%), pneumonite (6%), fotofobia (5%), catarata (4%) e neuropatia periférica (4%). Reduções de dose de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a uma reação adversa ocorreram em 34% dos pacientes. As reações adversas que exigiram reduções de dose em $\geq 3\%$ dos pacientes incluíram visão turva (14%), ceratopatia (10%), neuropatia periférica (6%) e olho seco (5%).

As Tabelas 7 e 8 resumem as reações adversas e anormalidades laboratoriais, respectivamente, ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes que receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no Estudo 0416.

Tabela 7. Reações Adversas que Ocorrem em $\geq 10\%$ dos Pacientes com Câncer Epitelial de Ovário, Trompa de Falópio ou Câncer Peritoneal Primário que Receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no Estudo 0416

Reação Adversa	ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (n=218)		Quimioterapia [‡] (n=207)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3-4 (%)
Distúrbios gastrointestinais				
Dor abdominal*	34	3	23	2
Diarreia	29	1	17	0,5
Constipação	27	0	19	1
Náusea	27	2	29	2
Vômito	18	3	18	1
Distúrbios oculares				
Visão turva [‡]	45	9	3	0
Ceratopatia [†]	37	11	0	0
Olho seco [‡]	29	3	5	0
Fotofobia	18	0,5	0,5	0
Catarata [^]	16	3	0,5	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga [§]	47	3	41	7
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica [¶]	37	4	23	4
Cefaleia	14	0	10	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos				
Dor musculoesquelética*	31	1	21	2
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Diminuição do apetite	18	1	14	1
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Pneumonite [‡]	10	0,5	0,5	0

[‡]Quimioterapia: paclitaxel, doxorrubicina lipossomal peguilada (PLD), topotecano.

[‡]Visão turva inclui visão turva, moscas volantes, redução da acuidade visual, diplopia, distúrbio de acomodação e deficiência visual.

[†]A ceratopatia inclui distúrbio da córnea, microcistos epiteliais da córnea, ceratite, ceratopatia, depósitos na córnea, ceratite pontilhada e opacidade da córnea.

[‡]Olho seco inclui olho seco e aumento do lacrimejamento.

[^]Catarata inclui catarata e catarata nuclear.

[§]A fadiga inclui fadiga e astenia.

*Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior e desconforto abdominal.

[¶]A neuropatia periférica inclui neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, parestesia, hipoestesia, polineuropatia, neurotoxicidade e neuropatia sensorio-motora periférica.

*A dor musculoesquelética inclui dor nas costas, mialgia, dor no pescoço, artralgia, dor musculoesquelética, dor torácica não cardíaca, dor óssea, dor nas extremidades, rigidez musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética e desconforto musculoesquelético.

[‡]Pneumonite inclui pneumonite, doença pulmonar intersticial, insuficiência respiratória e pneumonia em organização.

As reações adversas clinicamente relevantes que ocorreram em $< 10\%$ dos pacientes que receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no Estudo 0416 incluíram reações/hipersensibilidade relacionadas à infusão (8%), desidratação (4%) e hiperbilirrubinemia (1%).

Tabela 8. Seleção Anormalidades Laboratoriais $\geq 10\%$ para Todos os Graus, em Pacientes que Receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no Estudo 0416

Anomalia Laboratorial	ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) (n=218)		Quimioterapia (n=207)	
	Todos os Graus %	Graus 3-4 %	Todos os Graus %	Graus 3-4 %
Testes de Função Hepática				
Aumento da aspartato aminotransferase	57	0	14	0
Aumento da alanina aminotransferase	38	1	15	1
Aumento da fosfatase alcalina	30	1	13	1
Bioquímica				
Diminuição da albumina	21	1	27	2
Diminuição do magnésio	21	1	29	2
Diminuição do sódio	16	0	18	0
Diminuição do potássio	15	1	11	1
Aumento de cálcio	12	0	5	0
Diminuição do bicarbonato	11	0	11	0
Aumento da creatinina	10	0	11	0
Hematologia*				
Linfócitos diminuídos	27	3	42	11
Leucócitos diminuídos	23	1	53	10
Neutrófilos diminuídos	22	1	45	17
Diminuição da hemoglobina	18	1	63	8
Plaquetas diminuídas	17	1	20	5

* O denominador utilizado para cálculo da taxa variou de 63 a 214 (ELAHERE®); 63 a 194 (IC Chemo) com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Estudo 0417

A segurança de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) foi avaliada no Estudo 0417, um estudo aberto e de braço único em pacientes (n=106) com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário resistente à platina (ver em “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Os pacientes receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) 6 mg/kg PCIA uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A duração média do tratamento foi de 4,2 meses (intervalo: 0,7 a 13,3).

Ocorreram reações adversas graves em 31% dos pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). As reações adversas graves mais comuns ($\geq 2\%$) foram obstrução intestinal (8%), ascite (4%), infecção (3%) e efusão pleural (3%). Reações adversas fatais ocorreram em 2% dos pacientes, incluindo obstrução do intestino delgado (1%) e pneumonite (1%).

A descontinuação permanente de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a reações adversas ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas mais comuns ($\geq 2\%$) que levaram à descontinuação permanente foram obstrução intestinal (2%) e trombocitopenia (2%). Um paciente (0,9%) descontinuou permanentemente ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a deficiência visual (diminuição unilateral para BCVA $\leq 20/200$ que foi resolvida até o valor basal após a descontinuação).

Atrasos na dosagem de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a uma reação adversa ocorreram em 39% dos pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina). As reações adversas que exigiram atrasos na dosagem em $\geq 3\%$ dos pacientes incluíram visão turva (15%), ceratopatia (11%), neutropenia (6%), olho seco (5%), catarata (3%) e aumento de gama-glutamil transferase (3%).

Reduções de dose de ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) devido a uma reação adversa ocorreram em 20% dos pacientes. As reações adversas que exigiram reduções de dose em $\geq 3\%$ dos pacientes incluíram visão turva (9%) e ceratopatia (7%).

A Tabela 9 resume as reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes tratados com ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no Estudo 0417.

Tabela 9. Reações Adversas ($\geq 10\%$) dos Pacientes com Câncer Epitelial de Ovário, Trompa de Falópio ou Câncer Peritoneal Primário que Receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no Estudo 0417

Reação Adversa	Todos os Graus N=106 (%)	Graus 3-4 N=106 (%)
Distúrbios oculares		
Visão Turva [*]	50	7
Ceratopatia [†]	37	9
Olho seco [‡]	27	2
Catarata	18	3
Fotofobia	17	0
Dor ocular [§]	10	0
Distúrbios gerais		
Fadiga [¶]	49	3
Distúrbios gastrointestinais		
Náusea	40	0
Dor abdominal [*]	36	7
Diarreia	31	3
Constipação	30	1
Vômito	19	0
Distensão abdominal	11	0
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica [¶]	33	2
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Diminuição do apetite	18	1
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		
Artralgia	17	0
Mialgia	10	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispneia [^]	12	0

^{*}Visão turva inclui visão turva, moscas volantes, redução da acuidade visual, diplopia, presbiopia, distúrbio de acomodação, deficiência visual e distúrbio de refração.

[†]A ceratopatia inclui distúrbio da córnea, microcistos epiteliais da córnea, defeito epitelial da córnea, ceratite, ceratopatia, depósitos na córnea e ceratite pontilhada.

[‡]Olho seco inclui olho seco e aumento do lacrimejamento.

[§]Dor ocular inclui dor ocular e desconforto ocular.

[¶]A fadiga inclui fadiga e astenia. ^{*}Dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior e desconforto abdominal.

[¶]A neuropatia periférica inclui neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, parestesia, hipoestesia, polineuropatia e neurotoxicidade.

[^]A dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço.

As reações adversas clinicamente relevantes que ocorreram em $<10\%$ dos pacientes que receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) no Estudo 0417 incluíram reações/hipersensibilidade relacionadas à infusão (9%), pneumonite (8%), hiperbilirrubinemia (3%), uveíte (1%) e desidratação ($<1\%$).

A Tabela 10 resume as anomalias laboratoriais no Estudo 0417.

Tabela 10. Anomalias Laboratoriais Seleccionadas $\geq 10\%$ para Todos os Graus ou $\geq 2\%$ para Graus 3-4 em Pacientes que Receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina).

Anomalia Laboratorial	ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina)*	
	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Testes de Função Hepática		
Aumento da aspartato aminotransferase	50	2
Aumento da alanina aminotransferase	39	2
Aumento da fosfatase alcalina	30	1
Hematologia*		
Linfócitos diminuídos	35	7
Leucócitos diminuídos	26	1
Neutrófilos diminuídos	26	3
Diminuição da hemoglobina	25	3
Plaquetas diminuídas	18	2
Bioquímica		
Diminuição da albumina	31	1
Diminuição do magnésio	27	2
Aumento da creatinina	16	0
Diminuição do potássio	15	4

* O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 98 a 101 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Imunogenicidade: Reações Adversas Associadas a Anticorpos Antidrogas

Nos estudos 0416, 0417, 0401 e 0403 em pacientes com câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário que receberam ELAHERE® (mirvetuximabe soravtansina) na dose de 6 mg/kg de PCIA administrado por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas, 9% (57/626) desenvolveram anticorpos antidrogas. Reações à infusão (incluindo broncoespasmo, eritema, eritema palpebral, rubor, hipersensibilidade, edema periorbital, erupção cutânea, rinite alérgica, edema facial) ocorreram em 26% (15/57) dos pacientes com anticorpos antidrogas e em 7% (41/569) que não desenvolveram anticorpos antidrogas (ver em “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, monitore o paciente em busca de sinais ou sintomas de reações adversas e administre tratamento de apoio adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0022

Produzido por:

BSP Pharmaceuticals S.p.A

Latina LT, Itália

Importado e Registrado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo – SP

CNPJ: 15.800.545/0001-50

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU 02



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2025	1235929/25-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2024	1190664/24-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	01/09/2025	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	5 MG/ML SOL INJ DIL CT FA VD TRANS X 20 ML
30/06/2026	–	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: Item 4 - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: Item 5 - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	5 MG/ML SOL INJ DIL CT FA VD TRANS X 20 ML

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com