

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no contienen toda la información que se necesita para usar ELAHERE de forma segura y eficaz. Consulte la información completa para la prescripción de ELAHERE.

ELAHERE® (mirvetuximab soravtansina-gynx) inyectable, para uso intravenoso

Primera aprobación en los EE. UU.: 2022

ADVERTENCIA: TOXICIDAD OCULAR

Lea todo el recuadro de advertencias especiales que figura en la información completa para la prescripción.

- ELAHERE puede causar toxicidades oculares severas, entre ellas alteración visual, queratopatía, ojo seco, fotofobia, dolor ocular y uveítis. (5.1, 6.1)
- Antes de iniciar el tratamiento con ELAHERE, en ciclos alternos (durante los primeros 8 ciclos) y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico, realice una revisión oftálmica que incluya la evaluación de la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura. (2.3)
- Administre profilaxis con lágrimas artificiales y corticosteroides tópicos oftálmicos. (2.3, 5.1)
- En caso de toxicidad ocular, aplase la administración de ELAHERE hasta que mejore y después reanude el tratamiento con la misma dosis o con una dosis reducida. (2.4, 5.1)
- En caso de toxicidad ocular de grado 4, retire permanentemente el tratamiento con ELAHERE. (2.4, 5.1)

MODIFICACIONES IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1), se eliminó el texto sobre la autorización acelerada

Posología y administración (2.2, 2.4, 2.5) 03/2024

Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3, 5.4) 03/2024

INDICACIONES Y USO

ELAHERE es un anticuerpo contra el receptor del folato alfa (FR α) conjugado con un inhibidor de los microtúbulos, y está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario resistentes al platino y con positividad para el FR α que han recibido con anterioridad entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico. La selección de las pacientes para el tratamiento debe hacerse con base en un análisis aprobado por la FDA. (1, 2.1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- ELAHERE debe administrarse exclusivamente por infusión intravenosa luego de su dilución en solución inyectable de dextrosa al 5% USP. ELAHERE es incompatible con la solución salina normal. (2.5)
- La dosis recomendada de ELAHERE es de 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado administrados por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. (2.2)

- Debe administrarse premedicación corticosteroide, antihistamínica y antipirética. (2.3)
- Debe administrarse premedicación antiemética, corticosteroides tópicos oftálmicos y gotas oculares lubricantes. (2.3, 5.1)
- En la información completa para la prescripción se pueden consultar las instrucciones sobre la preparación y la administración, así como sobre las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas. (2)

FORMAS Y DOSIS FARMACÉUTICAS

- Inyectable: 100 mg/20 mL (5 mg/mL) en frasco ampula unidosis. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neumonitis: En caso de neumonitis de grado 2 persistente o recurrente, aplase la administración de ELAHERE y considere la reducción de la dosis. En caso de neumonitis de grado 3 o 4, retire permanentemente el tratamiento con ELAHERE. (2.4, 5.2)
- Neuropatía periférica: Vigile a las pacientes por si aparece una neuropatía periférica o se agrava. En función de la severidad de la neuropatía periférica, aplase el tratamiento con ELAHERE, reduzca la dosis o retírelo permanentemente. (2.4, 5.3)
- Toxicidad embriofetal: ELAHERE puede causar daños fetales. Advierta a las embarazadas de que el feto podría correr riesgo y de que deben usar anticoncepción eficaz. (5.4, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), incluidas las anomalías analíticas, fueron: aspartato-aminotransferasa elevada, fatiga, alanina-aminotransferasa elevada, visión borrosa, náuseas, fosfatasa alcalina elevada, diarrea, dolor abdominal, queratopatía, neuropatía periférica, dolor musculoesquelético, linfocitos disminuidos, plaquetas disminuidas, magnesio disminuido, hemoglobina disminuida, ojo seco, estreñimiento, leucocitos disminuidos, vómitos, albúmina disminuida, apetito disminuido y neutrófilos disminuidos. (6.1)

Si desea notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con ImmunoGen al 1-833-486-4646 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inhibidores potentes de la CYP3A4: Vigile estrechamente por si aparecen reacciones adversas a ELAHERE. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: Advierta a la paciente de que no debe amamantar. (8.2)
- Disfunción hepática moderada o severa: Evite el uso. (8.7)

Vea el apartado 17, ORIENTACIÓN PARA LA PACIENTE y guía del medicamento.

Revisado en: 03/2024

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE* RECUADRO DE ADVERTENCIAS ESPECIALES

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de las pacientes
- 2.2 Posología recomendada
- 2.3 Esquema de premedicación y profilaxis
- 2.4 Modificaciones de la dosis
- 2.5 Instrucciones de preparación y administración

3 FORMAS Y DOSIS FARMACÉUTICAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Trastornos oculares
- 5.2 Neumonitis
- 5.3 Neuropatía periférica
- 5.4 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en los ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de otros fármacos sobre ELAHERE

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunción renal
- 8.7 Disfunción hepática

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Modo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenia

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 ORIENTACIÓN PARA LA PACIENTE

*No se incluyen los apartados o subapartados omitidos de la información completa para la prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: TOXICIDAD OCULAR

- ELAHERE puede causar toxicidades oculares severas, entre ellas alteración visual, queratopatía, ojo seco, fotofobia, dolor ocular y uveítis [vea *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.1)*].
- Antes de iniciar el tratamiento con ELAHERE, en ciclos alternos (durante los primeros 8 ciclos) y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico, realice una revisión oftálmica que incluya la evaluación de la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura [vea *Posología y administración (2.3)*].
- Administre profilaxis con lágrimas artificiales y corticosteroides tópicos oftálmicos [vea *Posología y administración (2.3)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- En caso de toxicidad ocular, aplase la administración de ELAHERE hasta que mejore y reanude el tratamiento con la misma dosis o con una dosis reducida [vea *Posología y administración (2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- En caso de toxicidad ocular de grado 4, retire permanentemente el tratamiento con ELAHERE [vea *Posología y administración (2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

1 INDICACIONES Y USO

ELAHERE® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario resistentes al platino y con positividad para el receptor del folato alfa (FR α) que han recibido con anterioridad entre uno y tres esquemas de tratamiento sistémico. La selección de las pacientes para el tratamiento debe hacerse con base en un análisis aprobado por la FDA [vea *Posología y administración (2.1)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de las pacientes

Seleccione a las pacientes para el tratamiento con ELAHERE del cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario resistentes al platino en función de la presencia de expresión tumoral del FR α [vea *Indicaciones y uso (1)* y *Estudios clínicos (14)*] determinada mediante un análisis aprobado por la FDA.

En <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics> figura información sobre los análisis aprobados por la FDA para la medición de la expresión tumoral del FR α .

2.2 Posología recomendada

La posología recomendada de ELAHERE es de 6 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) administrados una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) por infusión intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable [vea *Posología y administración (2.5)*]. Basar la posología en el PCIA reduce la variabilidad de exposición en las pacientes de bajo peso o con sobrepeso.

La dosis total de ELAHERE se calcula según el PCIA de cada paciente empleando la siguiente fórmula:

$$\text{PCIA} = \text{peso corporal ideal (PCI [kg])} + 0.4 \times (\text{peso real [kg]} - \text{PCI})$$

$$\text{PCI femenino [kg]} = 0.9 \times \text{estatura [cm]} - 92$$

2.3 Premedicación y tratamiento oftálmico requerido

Premedicación

Antes de cada infusión de ELAHERE, administre la premedicación indicada en la Tabla 1 para reducir la incidencia y la severidad de las náuseas, los vómitos y las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

Tabla 1: Premedicación anterior a cada infusión de ELAHERE

Premedicación	Vía de administración	Ejemplos (o equivalentes)	Antelación con respecto a la infusión de ELAHERE
Corticosteroide	intravenosa	10 mg de dexametasona	Al menos 30 minutos antes
Antihistamínico	oral o intravenosa	Entre 25 y 50 mg de difenhidramina	
Antipirético	oral o intravenosa	Entre 325 y 650 mg de acetaminofeno	
Antiemético	oral o intravenosa	Antagonista del receptor 5-HT ₃ de la serotonina o alternativa adecuada	Antes de cada administración y luego a demanda

En las pacientes que presenten RRI, considere el uso de premedicación adicional, incluida la administración de corticosteroides el día anterior al tratamiento con ELAHERE.

Exámenes y premedicación oftálmicos

Examen oftálmico: Antes de iniciar el tratamiento con ELAHERE, en ciclos alternos (durante los primeros 8 ciclos) y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico, realice una revisión oftálmica que incluya la evaluación de la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura.

Corticosteroides tópicos oftálmicos: Se recomienda el empleo de corticosteroides tópicos oftálmicos. La prescripción inicial de cualquier corticosteroide y la renovación de la prescripción solo deben hacerse luego de un examen con lámpara de hendidura. Se debe administrar una gota del corticosteroide tópico oftálmico en cada ojo 6 veces al día desde el día anterior a cada infusión hasta el día 4. Después se debe administrar una gota en cada ojo 4 veces al día entre los días 5 y 8 de cada ciclo de ELAHERE [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Gotas oculares lubricantes: Durante el tratamiento con ELAHERE se recomienda la administración de gotas oculares lubricantes a demanda y al menos cuatro veces al día. Indique a las pacientes que deben usar gotas oculares lubricantes y que antes de instilárselas deben esperar al menos 10 minutos desde la administración del corticosteroide tópico oftálmico [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.4 Modificaciones de la dosis

En la Tabla 2 se presentan los niveles de reducción de la dosis y en la Tabla 3 se indican las modificaciones posológicas de ELAHERE en caso de reacciones adversas.

Tabla 2: Plan de reducción de la dosis

	Niveles posológicos de ELAHERE
Primera reducción de la dosis	5 mg/kg de PCIA una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días)
Segunda reducción de la dosis	4 mg/kg de PCIA una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días)*

*Retire permanentemente el tratamiento en las pacientes que no puedan tolerar 4 mg/kg de PCIA.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis que deben hacerse en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis
Queratitis/queratopatía <i>[vea Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)]</i>	Queratitis superficial no confluyente	Vigilar.
	Queratitis superficial confluyente, defecto del epitelio corneal o pérdida de al menos 3 filas en la agudeza visual máxima con corrección	Aplazar hasta la mejoría o resolución y después mantener al mismo nivel de dosis o considerar una reducción de la dosis.
	Úlcera corneal u opacidad estromal o agudeza visual máxima con corrección de 20/200 o peor	Aplazar hasta la mejoría o resolución y después reducir en un nivel posológico.
	Perforación corneal	Retirar permanentemente el tratamiento.
Uveítis <i>[vea Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)]</i>	De grado 1, celularidad muy escasa en la cámara anterior	Vigilar.
	De grado 2, celularidad o turbidez de 1-2+ en la cámara anterior	Aplazar hasta la regresión a un grado máximo de 1 y después mantener la dosis en el mismo nivel posológico.
	De grado 3, celularidad o turbidez de 3+ en la cámara anterior	Aplazar hasta la regresión a un grado máximo de 1 y después reducir la dosis en un nivel posológico.
	Grado 4, hipopión	Retirar permanentemente el tratamiento.
Neumonitis <i>[vea Advertencias y precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 1	Vigilar.
	Grado 2	Aplazar hasta la regresión a un grado máximo de 1 y después mantener en el mismo nivel posológico o considerar una reducción de la dosis.
	Grado 3 o 4	Retirar permanentemente el tratamiento.
Neuropatía periférica <i>[vea Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 2	Aplazar hasta la regresión a un grado máximo de 1 y después reducir en un nivel posológico.
	Grado 3 o 4	Retirar permanentemente el tratamiento.
Reacciones relacionadas con la infusión/hipersensibilidad <i>[vea Reacciones adversas (6.1)]</i>	Grado 1	Mantener la velocidad de infusión.
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la infusión y administrar tratamiento sintomático. • Una vez resueltos los síntomas, reanudar la infusión al 50% de la velocidad anterior y, si no aparecen más síntomas, aumentar la velocidad según corresponda hasta finalizar la infusión <i>[vea Posología y administración (2.5)]</i>. • Administrar más premedicación en los siguientes ciclos <i>[vea Posología y administración (2.3)]</i>.

Reacción adversa	Severidad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis
	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Detener de inmediato la infusión y administrar tratamiento sintomático. • Indicar a la paciente que pida tratamiento de emergencia y avise de inmediato a su proveedor de atención médica si reaparecen los síntomas relacionados con la infusión. • Retirar permanentemente el tratamiento.
Hematológicas [vea Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 o 4	Aplazar hasta la regresión a un grado máximo de 1 y después reanudarlo con un nivel posológico inferior.
Otras reacciones adversas [vea Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3	Aplazar hasta la regresión a un grado máximo de 1 y después reanudarlo con un nivel posológico inferior.
	Grado 4	Retirar permanentemente el tratamiento.

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

2.5 Instrucciones de preparación y administración

Preparación

- ELAHERE es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales aplicables de manejo y desecho.¹
- Calcule la dosis (mg) (según el PCIA de la paciente), el volumen total (mL) de solución requerida y la cantidad de frascos ampula de ELAHERE necesarios [vea *Posología recomendada (2.2)* y *Modificaciones de la dosis (2.4)*]. Para una dosis completa se necesitará más de un frasco ampula.
- Saque del refrigerador los frascos ampula de ELAHERE y déjelos atemperar hasta que alcancen la temperatura ambiente.
- Siempre que lo permitan la solución y el envase, antes de la administración deben inspeccionarse visualmente los medicamentos parenterales para descartar la presencia de partículas o alteraciones del color. ELAHERE es una solución incolora límpida o ligeramente opalescente.
- Antes de extraer el volumen posológico calculado de ELAHERE, haga oscilar con suavidad cada frasco ampula e inspecciónelo. *No agite* el frasco ampula.
- Empleando una técnica aséptica, extraiga el volumen posológico calculado de ELAHERE para su posterior dilución.
- ELAHERE no contiene conservantes y es para una única administración. Deseche todo el medicamento sin usar lo que quede en el frasco ampula.

Dilución

- Antes de administrar ELAHERE, es imprescindible diluirlo con solución inyectable de dextrosa al 5% USP hasta obtener una concentración final de entre 1 y 2 mg/mL.
- ELAHERE es incompatible con la solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9%. No debe mezclarse ELAHERE con ningún otro medicamento o líquido intravenoso.
- Determine el volumen de solución inyectable de dextrosa al 5% USP requerido para obtener la concentración final del medicamento diluido. Extraiga de una bolsa intravenosa con solución inyectable de dextrosa al 5% USP el exceso de dicha solución o agregue a una bolsa estéril vacía para uso intravenoso el volumen calculado de solución inyectable de dextrosa al 5% USP. A continuación, agregue a la bolsa intravenosa el volumen calculado de la dosis de ELAHERE.

- Voltee lentamente la bolsa varias veces para mezclar con suavidad la solución del medicamento diluido y garantizar una mezcla uniforme. *No agite ni sacuda la bolsa.*
- Si no se usa de inmediato la solución diluida para infusión, la solución debe conservarse a temperatura ambiente [a entre 18 y 25 °C (entre 64.4 y 77 °F)] durante un máximo de 8 horas (incluido el tiempo de la infusión) o refrigerada a entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) durante un máximo de 12 horas. Si se refrigera la bolsa de infusión, antes de la administración debe dejarse atemperar hasta que alcance la temperatura ambiente. Después de la refrigeración, las soluciones diluidas para infusión deben administrarse antes de 8 horas (incluido el tiempo de la infusión).
- No congele la solución preparada para infusión.

Administración

- Antes de la administración, inspeccione visualmente la bolsa de infusión intravenosa de ELAHERE para descartar la presencia de partículas o alteraciones del color.
- Administre la premedicación antes que ELAHERE [vea *Esquema de premedicación y profilaxis (2.3)*].
- Administre ELAHERE exclusivamente por infusión intravenosa empleando un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0.2 o 0.22 µm. No sustituya el filtro por otro cuya membrana sea de otro material.
- Administre la primera infusión por vía intravenosa a una velocidad de 1 mg/min. Si la paciente tolera bien la infusión al cabo de 30 minutos a 1 mg/min, se puede aumentar la velocidad a 3 mg/min. Si la paciente tolera bien la infusión al cabo de 30 minutos a 3 mg/min, se puede aumentar la velocidad a 5 mg/min.
- Si con la dosis anterior no aparecen reacciones relacionadas con la infusión, las infusiones posteriores se deben iniciar con la máxima velocidad tolerada y se puede aumentar la velocidad de infusión a un máximo de 5 mg/min si se tolera.
- Al término de la infusión, purgue la línea intravenosa con solución inyectable de dextrosa al 5% USP para garantizar que se administre la dosis completa. No utilice ningún otro líquido intravenoso para purgar la línea.

3 FORMAS Y DOSIS FARMACÉUTICAS

Inyectable: Solución de 100 mg/20 mL (5 mg/mL) incolora límpida o ligeramente opalescente en un frasco ampola unidosis.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trastornos oculares

ELAHERE puede causar reacciones adversas oculares severas, entre ellas alteración visual, queratopatía (trastornos corneales), ojo seco, fotofobia, dolor ocular y uveítis.

El 59% de las pacientes con cáncer ovárico tratadas con ELAHERE presentaron reacciones adversas oculares. El 11% de las pacientes presentaron reacciones adversas oculares de grado 3 de visión borrosa, queratopatía (trastornos corneales), ojo seco, catarata, fotofobia y dolor ocular; y dos pacientes (0.3%) presentaron eventos de grado 4 (queratopatía y catarata). Las reacciones adversas oculares más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron la visión borrosa (48%), la queratopatía (36%), el ojo seco (27%), la catarata (16%), la fotofobia (14%) y el dolor ocular (10%) [vea *Reacciones adversas (6.1)*].

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera reacción adversa ocular fue de 5.1 semanas (intervalo de 0.1 a 68.6). De las pacientes que presentaron eventos oculares, el 53% tuvieron una resolución completa y el 38% tuvieron una mejoría parcial (definida como una disminución de al menos 1 grado de severidad con respecto al peor grado) en la última visita de seguimiento. Las reacciones adversas oculares provocaron el retiro permanente de ELAHERE en el 1% de las pacientes.

Durante el tratamiento con ELAHERE se recomienda la premedicación y el empleo de gotas oculares lubricantes y corticosteroides tópicos oftálmicos [vea *Posología y administración (2.3)*]. Advierta a las pacientes que no usen lentes de contacto durante el tratamiento con ELAHERE a menos que se lo indique un proveedor de atención médica.

Antes de iniciar el tratamiento, en ciclos alternos (durante los primeros 8 ciclos) y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico, derive a las pacientes a un profesional de la salud ocular para que les hagan una revisión oftálmica que incluya la evaluación de la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura. Derive a las pacientes sin demora a un profesional de la salud ocular si aparece o se agrava cualquier signo o síntoma ocular.

Vigile la aparición de toxicidades oculares y aplase el tratamiento con ELAHERE, reduzca la dosis o retírelo permanentemente en función de la severidad y la persistencia de las reacciones adversas oculares [vea *Posología y administración (2.4)*].

5.2 Neumonitis

En las pacientes tratadas con ELAHERE puede presentarse una neumopatía intersticial (por ejemplo, neumonitis) severa, potencialmente mortal o mortal.

Se presentó neumonitis en el 10% de las pacientes tratadas con ELAHERE, de las que un 1% tuvieron eventos de grado 3 y un 0.1% (1 paciente) tuvieron un evento de grado 4. Una paciente (0.1%) murió por insuficiencia respiratoria dentro de un cuadro de neumonitis y metástasis pulmonares. Una paciente (0.1%) murió por falla respiratoria no filiada.

La neumonitis provocó el retiro permanente de ELAHERE en el 3% de las pacientes.

Vigile a las pacientes por si aparecen signos y síntomas pulmonares de neumonitis, como por ejemplo hipoxia, tos, disnea o presencia de infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Ante estos síntomas se debe descartar una etiología infecciosa, neoplásica o de otro tipo mediante los estudios pertinentes. En las pacientes que presenten neumonitis de grado 2 persistente o recurrente, aplase el tratamiento con ELAHERE hasta que los síntomas regresen a un grado de ≤ 1 y considere la reducción de la dosis. Retire permanentemente el tratamiento con ELAHERE a todas las pacientes que presenten neumonitis de grado 3 o 4 [vea *Posología y administración (2.4)*]. Las pacientes asintomáticas pueden seguir recibiendo ELAHERE bajo estrecha vigilancia.

5.3 Neuropatía periférica

Se presentó neuropatía periférica en el 36% de las pacientes con cáncer de ovario tratadas con ELAHERE en los ensayos clínicos; el 3% de las pacientes presentaron neuropatía periférica de grado 3. Las reacciones adversas de neuropatía periférica fueron neuropatía periférica (20%), neuropatía sensitiva periférica (9%), parestesia (6%), neurotoxicidad (3%), hipoestesia (1%), neuropatía periférica motora (0.9%), polineuropatía (0.3%) y neuropatía sensitivomotora periférica (0.1%).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neuropatía periférica fue de 5.9 semanas (intervalo de 0.1 a 126.7). De las pacientes que presentaron neuropatía periférica, el 23% tuvieron una resolución completa y el 12% tuvieron una mejoría parcial (definida como una disminución de al menos 1 grado de severidad con respecto al peor grado) en la última visita de seguimiento. La neuropatía periférica provocó el retiro permanente de ELAHERE en el 0.7% de las pacientes.

Vigile a las pacientes por si aparecen signos y síntomas de neuropatía, como por ejemplo parestesia, hormigueos o sensación de ardor, dolor neuropático, debilidad muscular o disestesia. En las pacientes en las que aparezca o se

agrave una neuropatía periférica, en función de la severidad de la neuropatía periférica aplase el tratamiento con ELAHERE, reduzca la dosis o retírelo permanentemente [vea *Posología y administración (2.4)*].

5.4 Toxicidad embriofetal

Por su mecanismo de acción, ELAHERE puede causar daños embriofetales si se administra a una mujer embarazada, ya que contiene un compuesto genotóxico (el DM4) y afecta las células en división activa.

Advierta a las embarazadas de que el feto podría correr riesgo. Advierta a las mujeres con capacidad reproductora de que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con ELAHERE y en los 7 meses posteriores a la última administración [vea *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que figuran a continuación se tratan en otros apartados de la información del producto:

- Trastornos oculares [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Neumonitis [vea *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Neuropatía periférica [vea *Advertencias y precauciones (5.3)*].

6.1 Experiencia en los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos con un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos realizados con otro medicamento, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La población combinada de seguridad descrita en Advertencias y precauciones refleja la exposición a ELAHERE de 682 pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario tratadas con 6 mg/kg de PCIA administrados por vía intravenosa una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable en el estudio 0416, el estudio 0417, el estudio 0403 (NCT02631876) y el estudio 0401 (NCT01609556). La mediana de la duración del tratamiento fue de 4.4 meses (intervalo de 1.0 a 30.0). En la población de seguridad combinada, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), incluidas las anomalías analíticas, fueron: aspartato-aminotransferasa elevada, fatiga, alanina-aminotransferasa elevada, visión borrosa, náuseas, fosfatasa alcalina elevada, diarrea, dolor abdominal, queratopatía, neuropatía periférica, dolor musculoesquelético, linfocitos disminuidos, plaquetas disminuidas, magnesio disminuido, hemoglobina disminuida, ojo seco, estreñimiento, leucocitos disminuidos, vómitos, albúmina disminuida, apetito disminuido y neutrófilos disminuidos.

Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario

Estudio 0416

Se evaluó la seguridad de ELAHERE en el estudio 0416, un estudio multicéntrico aleatorizado, sin enmascaramiento, de comparación con producto activo, de dos grupos, realizado en pacientes ($n = 453$) con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario resistentes al platino [vea *Estudios clínicos (14)*]. Las pacientes recibieron ELAHERE en dosis de 6 mg/kg de PCIA una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5 meses (intervalo de 0.69 a 27.4).

El 24% de las pacientes tratadas con ELAHERE presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron la obstrucción intestinal (5%), el dolor abdominal (3%) y el derrame pleural (3%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3% de las pacientes y consistieron en disnea en el marco de un subíleo, sepsis neutropénica, falla cardiopulmonar, falla respiratoria, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar.

Al 9% de las pacientes se les retiró permanentemente el tratamiento con ELAHERE debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) causantes del retiro permanente fueron la neumonitis (2%), la visión borrosa (1%) y la neuropatía periférica (1%).

En el 54% de las pacientes tratadas con ELAHERE hubo aplazamientos del tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que obligaron a aplazar el tratamiento en $\geq 3\%$ de las pacientes fueron: visión borrosa (22%), queratopatía (19%), ojo seco (7%), neutropenia (6%), neumonitis (6%), fotofobia (5%), catarata (4%) y neuropatía periférica (4%).

Al 34% de las pacientes se les redujo la dosis de ELAHERE debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis en $\geq 3\%$ de las pacientes fueron visión borrosa (14%), queratopatía (10%), neuropatía periférica (6%) y ojo seco (5%).

En las Tablas 4 y 5 se resumen las reacciones adversas y anomalías analíticas, respectivamente, que aparecieron en $\geq 10\%$ de las pacientes tratadas con ELAHERE en el estudio 0416.

Tabla 4: Reacciones adversas aparecidas en $\geq 10\%$ de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que recibieron ELAHERE en el estudio 0416

Reacción adversa	ELAHERE (n = 218)		Quimioterapia [‡] (n = 207)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal*	34	3	23	2
Diarrea	29	1	17	0.5
Estreñimiento	27	0	19	1
Náuseas	27	2	29	2
Vómitos	18	3	18	1
Trastornos oculares				
Visión borrosa [‡]	45	9	3	0
Queratopatía [†]	37	11	0	0
Ojo seco [‡]	29	3	5	0
Fotofobia	18	0.5	0.5	0
Catarata [^]	16	3	0.5	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga [‡]	47	3	41	7
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica [†]	37	4	23	4
Dolor de cabeza	14	0	10	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético [♦]	31	1	21	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	18	1	14	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Neumonitis [±]	10	0.5	0.5	0

- ‡ Quimioterapia: paclitaxel, doxorubicina pegilada liposomal (DPL), topotecán.
- * “Visión borrosa” incluye: visión borrosa, cuerpos flotantes en el vítreo, agudeza visual disminuida, diplopía, trastorno de la acomodación y alteración visual.
- † “Queratopatía” incluye: trastorno corneal, microquistes en epitelio corneal, queratitis, queratopatía, depósitos corneales, queratitis puntiforme y opacidad corneal.
- ‡ “Ojo seco” incluye: ojo seco y lagrimeo aumentado.
- ^ “Catarata” incluye: catarata y catarata nuclear.
- ‡ “Fatiga” incluye: fatiga y astenia.
- * “Dolor abdominal” incluye: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen y molestia abdominal.
- ¶ “Neuropatía periférica” incluye: neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica motora, parestesia, hipoestesia, polineuropatía, neurotoxicidad y neuropatía sensitivomotora periférica.
- ♦ “Dolor musculoesquelético” incluye: dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, artralgia, dolor musculoesquelético, dolor torácico no cardíaco, dolor óseo, dolor en una extremidad, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y molestia musculoesquelética.
- ± “Neumonitis” incluye: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, falla respiratoria y neumonía organizativa.

Las reacciones adversas de importancia clínica ocurridas en <10% de las pacientes que recibieron ELAHERE en el estudio 0416 fueron reacciones relacionadas con la infusión/hipersensibilidad (8%).

Tabla 5: Anomalías analíticas destacadas de frecuencia $\geq 10\%$ (cualquier grado) en las pacientes que recibieron ELAHERE en el estudio 0416

Anomalía analítica	ELAHERE (n = 218)		Quimioterapia (n = 207)	
	Cualquier grado %	Grado 3 o 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 o 4 %
Pruebas de funcionamiento hepático				
Aspartato-aminotransferasa elevada	57	0	14	0
Alanina-aminotransferasa elevada	38	1	15	1
Fosfatasa alcalina elevada	30	1	13	1
Bioquímica				
Albúmina disminuida	21	1	27	2
Magnesio disminuido	21	1	29	2
Sodio disminuido	16	0	18	0
Potasio disminuido	15	1	11	1
Calcio aumentado	12	0	5	0
Bicarbonato disminuido	11	0	11	0
Creatinina aumentada	10	0	11	0
Hematología*				
Linfocitos disminuidos	27	3	42	11
Leucocitos disminuidos	23	1	53	10
Neutrófilos disminuidos	22	1	45	17
Hemoglobina disminuida	18	1	63	8
Plaquetas disminuidas	17	1	20	5

* El denominador con el que se calculó la tasa osciló entre 63 y 214 (ELAHERE) y entre 63 y 194 (quimioterapia elegida por el investigador) en función de la cantidad de pacientes que tenían un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Estudio 0417

Se evaluó la seguridad de ELAHERE en el estudio 0417, un estudio sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes ($n = 106$) con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario resistentes al platino [vea Estudios clínicos (14)]. Las pacientes recibieron ELAHERE en dosis de 6 mg/kg de PCIA una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 4.2 meses (intervalo de 0.7 a 13.3).

El 31% de las pacientes tratadas con ELAHERE presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron la obstrucción intestinal (8%), la ascitis (4%), la infección (3%) y el derrame pleural (3%). En el 2% de las pacientes se produjeron reacciones adversas mortales consistentes en obstrucción de intestino delgado (1%) y neumonitis (1%).

Al 11% de las pacientes se les retiró permanentemente el tratamiento con ELAHERE debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) causantes del retiro permanente fueron la obstrucción intestinal (2%) y la trombocitopenia (2%). Se retiró permanentemente ELAHERE a 1 paciente (0.9%) debido a alteración visual (un descenso unilateral de la AVMC a $\leq 20/200$ que regresó a los valores iniciales después del retiro).

En el 39% de las pacientes tratadas con ELAHERE hubo aplazamientos del tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que obligaron a aplazar el tratamiento en $\geq 3\%$ de las pacientes fueron: visión borrosa (15%), queratopatía (11%), neutropenia (6%), ojo seco (5%), catarata (3%) y gammaglutamiltransferasa elevada (3%).

Al 20% de las pacientes se les redujo la dosis de ELAHERE debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis en $\geq 3\%$ de las pacientes fueron: visión borrosa (9%) y queratopatía (7%).

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas ($\geq 10\%$) ocurridas en las pacientes tratadas con ELAHERE en el estudio 0417.

Tabla 6: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) ocurridas en las pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que recibieron ELAHERE en el estudio 0417

Reacción adversa	Cualquier grado $N = 106$ (%)	Grado 3 o 4 $N = 106$ (%)
Trastornos oculares		
Visión borrosa ^{**}	50	7
Queratopatía [†]	37	9
Ojo seco [‡]	27	2
Catarata	18	3
Fotofobia	17	0
Dolor ocular [§]	10	0
Trastornos generales		
Fatiga	49	3
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	40	0
Dolor abdominal [*]	36	7
Diarrea	31	3
Estreñimiento	30	1
Vómitos	19	0

Reacción adversa	Cualquier grado N = 106 (%)	Grado 3 o 4 N = 106 (%)
Distensión abdominal	11	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica [¶]	33	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	18	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	17	0
Mialgia	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea [^]	12	0

*“Visión borrosa” incluye: visión borrosa, cuerpos flotantes en el vítreo, agudeza visual disminuida, diplopía, presbicia, trastorno de la acomodación, alteración visual y trastorno de la refracción.

† “Queratopatía” incluye: trastorno corneal, microquistes en epitelio corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratopatía, depósitos corneales y queratitis puntiforme.

‡ “Ojo seco” incluye: ojo seco y lagrimeo aumentado.

§ “Dolor ocular” incluye: dolor ocular y molestia ocular.

‡ “Fatiga” incluye: fatiga y astenia.

* “Dolor abdominal” incluye: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen y molestia abdominal.

¶ “Neuropatía periférica” incluye: neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica motora, parestesia, hipoestesia, polineuropatía y neurotoxicidad.

^ “Disnea” incluye: disnea y disnea de esfuerzo.

Las reacciones adversas de importancia clínica ocurridas en <10% de las pacientes que recibieron ELAHERE en el estudio 0417 fueron: reacciones relacionadas con la infusión/hipersensibilidad (9%), neumonitis (8%) y uveítis (1%).

En la Tabla 7 se resumen los valores anómalos de laboratorio observados en el estudio 0417.

Tabla 7: Anomalías analíticas destacadas observadas con una frecuencia de $\geq 10\%$ (cualquier grado) o de $\geq 2\%$ (grado 3 o 4) en las pacientes que recibieron ELAHERE

Anomalía analítica	ELAHERE*	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Pruebas de funcionamiento hepático		
Aspartato-aminotransferasa elevada	50	2
Alanina-aminotransferasa elevada	39	2
Fosfatasa alcalina elevada	30	1
Hematología*		
Linfocitos disminuidos	35	7
Leucocitos disminuidos	26	1
Neutrófilos disminuidos	26	3
Hemoglobina disminuida	25	3
Plaquetas disminuidas	18	2
Bioquímica		

Anomalía analítica	ELAHERE*	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Albúmina disminuida	31	1
Magnesio disminuido	27	2
Creatinina aumentada	16	0
Potasio disminuido	15	4

* El denominador con el que se calculó la tasa osciló entre 98 y 101 en función de la cantidad de pacientes que tenían un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Inmunogenia: Reacciones adversas por anticuerpos contra el fármaco

En los estudios 0416, 0417, 0401 y 0403 realizados en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de falopio o peritoneal primario que recibieron ELAHERE en dosis de 6 mg/kg PCIA administradas por vía intravenosa cada 3 semanas aparecieron anticuerpos contra el fármaco en el 9% (57/626) de las pacientes. Se presentaron reacciones a la infusión (broncoespasmo, eritema, eritema palpebral, rubefacción, hipersensibilidad, edema periorbitario, erupción, rinitis alérgica, edema facial) en el 26% (15/57) de las pacientes que tenían anticuerpos contra el fármaco y en el 7% (41/569) de las que no tenían dichos anticuerpos [vea *Farmacología clínica (12.6)*].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre ELAHERE

Inhibidores potentes de la CYP3A4

El DM4 es sustrato de la CYP3A4. La coadministración de ELAHERE con inhibidores potentes de la CYP3A4 podría aumentar la exposición al DM4 sin conjugar [vea *Farmacología clínica (12.3)*], lo cual podría aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas a ELAHERE [vea *Reacciones adversas (6)*]. Vigile estrechamente a las pacientes por si aparecen reacciones adversas a ELAHERE cuando se coadministre con inhibidores potentes de la CYP3A4 [vea *Advertencias y precauciones (5)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Por su mecanismo de acción, ELAHERE puede causar daños embriofetales si se administra a una mujer embarazada, ya que contiene un compuesto genotóxico (el DM4) y afecta las células en división activa [vea *Farmacología clínica (12.1)*, *Toxicología preclínica (13.1)*]. Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana atraviesa la barrera placentaria, y por lo tanto ELAHERE podría pasar de la madre al feto en desarrollo. No se dispone de datos clínicos que describan el riesgo farmacológico relacionado con el empleo de ELAHERE en mujeres embarazadas. No se hicieron estudios en animales con mirvetuximab soravtansina-gynx sobre la toxicidad para la reproducción o el desarrollo. Advierta a las embarazadas de que el feto podría correr riesgo.

Se desconoce el riesgo básico estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en la población de la indicación. En la población general estadounidense, el riesgo básico estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en gestaciones clínicamente conocidas es del 2%-4% y del 15%-20%, respectivamente.

Datos

Datos obtenidos con animales: No se han hecho estudios en animales con mirvetuximab soravtansina-gynx sobre la toxicidad para la reproducción o el desarrollo. El componente citotóxico de ELAHERE, el DM4, altera la función de los microtúbulos, es genotóxico y puede ser tóxico para las células en división activa, lo que indica que tiene capacidad de provocar embriotoxicidad y teratogenia.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia del mirvetuximab soravtansina-gynx en la leche materna humana ni sobre sus efectos sobre un bebé amamantado o la producción de leche. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves en los bebés amamantados, advierta a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con ELAHERE ni en el mes posterior a la última administración.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora

ELAHERE puede provocar daños embriofetales si se administra a una mujer embarazada [vea *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba de embarazo

En las mujeres con capacidad reproductora se debe hacer una prueba de embarazo antes de comenzar a administrar ELAHERE.

Anticoncepción

Mujeres: Advierta a las mujeres con capacidad reproductora de que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con ELAHERE y en los 7 meses posteriores a la última administración.

8.4 Uso pediátrico

No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de ELAHERE en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De las 682 pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con ELAHERE en los diversos estudios, el 44% tenían ≥ 65 años de edad. Se presentaron reacciones adversas de grado ≥ 3 en el 51% de las pacientes de ≥ 65 años y en el 45% de las pacientes de < 65 años. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la eficacia ni en la seguridad en las pacientes de ≥ 65 años con respecto a las de menor edad.

La edad carece de efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de ELAHERE [vea *Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Disfunción renal

No se recomiendan ajustes de la dosis de ELAHERE en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (CLcr de 30 a 89 mL/min). Se desconoce el efecto sobre ELAHERE de la disfunción renal severa (CLcr de 15 a < 30 mL/min) y de la insuficiencia renal terminal [vea *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Disfunción hepática

No se debe usar ELAHERE en las pacientes con disfunción hepática moderada o severa (bilirrubina total de > 1.5 veces el límite superior normal, LSN).

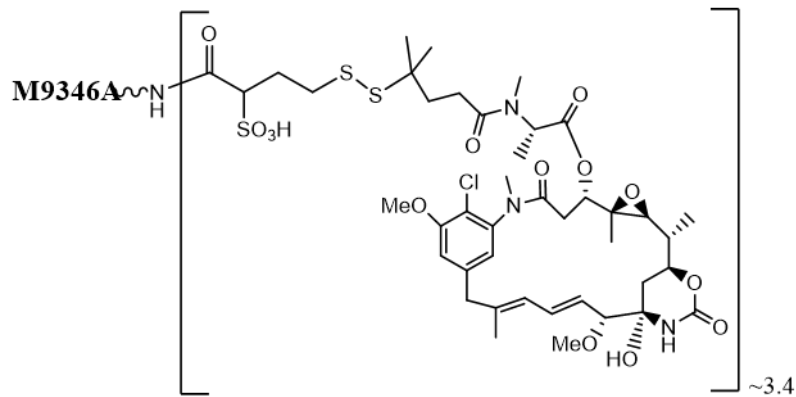
No se recomienda el ajuste de la dosis de ELAHERE en las pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina total entre > 1 y 1.5 veces el LSN y cualquier AST) [vea *Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

El mirvetuximab soravtansina-gynx es un anticuerpo contra el receptor del folato alfa (FR α) conjugado con un fármaco y está formado por tres componentes: 1) un anticuerpo monoclonal anti-FR α IgG $_1$ del subtipo 2) el fármaco micromoleculare antitubulina DM4 (un derivado de la maitansina); y 3) un conector de sulfo-SPDB (ácido 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi-1-oxo-4-(piridin-2-ildisulfanil)butano-2-sulfónico) que une de manera covalente el DM4 al anticuerpo mirvetuximab. El peso molecular aproximado del mirvetuximab soravtansina-gynx es de 150 kDa. Cada

molécula del anticuerpo tiene conectadas en promedio 3.4 moléculas de DM4. El mirvetuximab soravtansina-gynx se produce por conjugación química del anticuerpo y el componente micromolecular. El anticuerpo se obtiene en células de mamífero (ovario de hámster chino) y los componentes micromoleculares se producen por síntesis química.

La estructura del mirvetuximab soravtansina-gynx es la siguiente:



ELAHERE (mirvetuximab soravtansina-gynx) inyectable se presenta en forma de solución estéril, sin conservantes, incolora, límpida o ligeramente opalescente, en frascos ampula unidos con 100 mg/20 mL de mirvetuximab soravtansina-gynx. Cada mL de solución contiene 5 mg de mirvetuximab soravtansina-gynx, ácido acético glacial (0.22 mg), polisorbato 20 (0.1 mg), acetato de sodio (0.53 mg), sacarosa (90 mg) y agua para inyectables. El pH es de alrededor de 5.0.

Los tapones de los frascos ampula de ELAHERE no están hechos de goma natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Modo de acción

El mirvetuximab soravtansina-gynx es un conjugado de anticuerpo y fármaco. El anticuerpo es una IgG₁ quimérica dirigida contra el receptor del folato alfa (FR α). El componente micromolecular, DM4, es un inhibidor de los microtúbulos que está unido al anticuerpo mediante un conector escindible. Al unirse al FR α , el mirvetuximab soravtansina-gynx se internaliza y a continuación se produce la liberación intracelular del DM4 por medio de una escisión proteolítica. El DM4 altera la red de microtúbulos celulares y ello provoca la interrupción del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis.

12.2 Farmacodinámica

Relaciones exposición-respuesta

Los valores elevados de exposición al mirvetuximab soravtansina-gynx se asociaron con mayores tasas de respuesta general y mayores medianas de SSP y SG; los valores elevados de exposición al mirvetuximab soravtansina-gynx se asociaron asimismo con mayor incidencia de reacciones adversas oculares y con un aumento marginal de los casos de neuropatía periférica.

Electrofisiología cardíaca

En la dosis recomendada autorizada, ELAHERE no causó aumentos medios destacables (>10 ms) del intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

Si no se indica lo contrario, la farmacocinética se caracterizó en pacientes que habían recibido de 0.16 a 8.7 mg/kg de peso corporal ideal ajustado (PCIA) de mirvetuximab soravtansina-gynx (entre 0.03 y 1.4 veces la dosis recomendada autorizada de 6 mg/kg de PCIA).

En la Tabla 8 se resumen los parámetros de exposición al mirvetuximab soravtansina-gynx, al DM4 sin conjugar y a su metabolito *S*-metil-DM4 después de la administración del primer ciclo (3 semanas). Las concentraciones máximas de mirvetuximab soravtansina-gynx se observaron cerca del final de la infusión intravenosa, mientras que las concentraciones máximas del DM4 sin conjugar se observaron en el segundo día posterior a la administración y las concentraciones máximas del *S*-metil-DM4 se observaron aproximadamente 3 días después de la administración. Las concentraciones del mirvetuximab soravtansina-gynx, del DM4 y del *S*-metil-DM4 en estado de equilibrio se alcanzaron al cabo de un ciclo de tratamiento de 3 semanas. Después de varios ciclos, la acumulación de mirvetuximab soravtansina-gynx, DM4, y *S*-metil-DM4 fue mínima.

Tabla 8: Parámetros de exposición al mirvetuximab soravtansina-gynx, al DM4 sin conjugar y al *S*-metil-DM4 después del primer ciclo con 6 mg/kg

	Mirvetuximab soravtansina-gynx Media (±DE)	DM4 sin conjugar Media (±DE)	<i>S</i>-metil-DM4 Media (±DE)
$C_{m\acute{a}x}$	137.3 (±62.3) µg/mL	4.1 (±2.3) ng/mL	7.0 (±6.8) ng/mL
AUC_{tau}	20.6 (±6.8) h×mg/mL	530 (±245) h×ng/mL	1848 (±1585) h×ng/mL

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima, AUC_{tau} = área bajo la curva de la concentración y el tiempo para el intervalo posológico (21 días); DE = desviación estándar.

Distribución

El volumen de distribución medio (±DE) del mirvetuximab soravtansina-gynx en el estado de equilibrio fue de 2.6 (±2.9) L.

In vitro, la unión del DM4 y el *S*-metil-DM4 a las proteínas plasmáticas humanas fue de >99%.

Eliminación

En el caso del mirvetuximab soravtansina-gynx, la depuración plasmática total (media [CV%]) fue de 19 mL/hora (52%) y la media de la vida media en fase terminal luego de la primera administración fue de 4.8 días, lo que hizo que el estado de equilibrio se alcanzara al cabo de aproximadamente 24 días.

Para el DM4 sin conjugar, la depuración plasmática total (media [CV%]) fue de 14 L/hora (31%) y la media de la vida media en fase terminal fue de 2.8 días.

Para el *S*-metil-DM4, la depuración plasmática total (media [CV%]) fue de 4.3 L/hora (64%) y la media de la vida media en fase terminal fue de 5 días.

Metabolismo

Se prevé que la porción del anticuerpo monoclonal del mirvetuximab soravtansina-gynx se metabolice a péptidos pequeños por vías catabólicas. El DM4 sin conjugar y el *S*-metil-DM4 son metabolizados por la CYP3A4. Los principales metabolitos circulantes identificados en el plasma humano fueron el DM4 y el *S*-metil-DM4 y representaron alrededor del 0.4% y del 1.4% de la AUC del mirvetuximab soravtansina-gynx, respectivamente.

Excreción

A las 24 horas de la infusión, los principales metabolitos detectados en la orina fueron el *S*-metil-DM4 y la DM4-sulfo-SPDB-lisina.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del mirvetuximab soravtansina-gynx en función de la edad (de 32 a 89 años), la raza (negra, blanca o asiática), el peso corporal (de 36 a 136 kg), la

disfunción hepática leve (bilirrubina total \leq LSN y cualquier AST $>$ LSN o bilirrubina total de >1 a 1.5 veces el LSN y cualquier AST) o la disfunción renal leve o moderada (CLcr de 30 a 89 mL/min).

Se desconoce la farmacocinética del mirvetuximab soravtansina-gynx en las pacientes con disfunción hepática moderada o severa (bilirrubina total de >1.5 veces el LSN con cualquier AST) o con disfunción renal severa (CLcr de 15 a 30 mL/min).

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y análisis con modelos

No se realizaron estudios clínicos para evaluar la capacidad de interacción del mirvetuximab soravtansina-gynx con otros fármacos.

No se observaron diferencias de exposición entre las pacientes que recibieron tratamiento concomitante con inhibidores débiles o moderados de la CYP3A4 o con inhibidores de la glucoproteína P (gpP) y las que no lo recibieron.

Estudios *in vitro*

Enzimas del citocromo P450 (CYP): El DM4 sin conjugar es inhibidor cronodependiente de la CYP3A4. El DM4 sin conjugar y el *S*-metil-DM4 no son inhibidores de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. El DM4 y el *S*-metil-DM4 no son inductores de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Sistemas de transportadores: El DM4 sin conjugar y el *S*-metil-DM4 son sustratos de la gpP, pero no son inhibidores de la gpP.

12.6 Inmunogenia

La incidencia observada de anticuerpos contra el fármaco (incluidos los anticuerpos neutralizantes) depende mucho de la sensibilidad y la especificidad del método analítico. Las diferencias en los métodos analíticos impiden la comparación cabal de la incidencia de anticuerpos contra el fármaco observada en los estudios descritos a continuación con la incidencia observada de anticuerpos contra el mirvetuximab soravtansina-gynx en otros estudios.

Después de una mediana de tratamiento de 4.4 meses en los estudios 0416, 0417, 0401 y 0403 realizados en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que recibieron mirvetuximab soravtansine-gynx en dosis de 6 mg/kg PCIA por vía intravenosa cada 3 semanas, en el 9% (57/626) de las pacientes aparecieron anticuerpos contra el mirvetuximab soravtansine-gynx. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en el 47% (27/57) de las pacientes que presentaban anticuerpos contra el fármaco.

No se apreciaron diferencias clínicamente destacables en la concentración mínima del mirvetuximab soravtansine-gynx entre las pacientes que presentaban anticuerpos contra el fármaco y las que no los presentaban. La formación de anticuerpos contra el mirvetuximab soravtansine-gynx se asoció con una incidencia mayor de reacciones relacionadas con la infusión [vea *Reacciones adversas (6.1)*]. No se ha caracterizado plenamente el efecto de los anticuerpos contra el fármaco sobre la eficacia. Los pocos datos disponibles indican que la presencia de anticuerpos contra el mirvetuximab soravtansine-gynx podría asociarse con una menor eficacia que la observada en las pacientes que no presentan anticuerpos contra el fármaco.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios de carcinogenia con el mirvetuximab soravtansina-gynx ni con el DM4.

El DM4 y el metabolito *S*-metil-DM4 fueron clastógenos en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en células de médula ósea de rata. El DM4 y el *S*-metil-DM4 no fueron mutágenos en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames).

No se han hecho estudios de fertilidad con el mirvetuximab soravtansina-gynx ni con el DM4.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio 0416

Se evaluó la seguridad de ELAHERE en el estudio 0416 (MIRASOL, NCT04209855), un ensayo multicéntrico aleatorizado, sin enmascaramiento, de comparación con producto activo, de dos grupos, realizado en pacientes ($n = 453$) con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario resistentes al platino con positividad para el FR α . Las pacientes podían haber recibido con anterioridad hasta tres líneas de tratamiento sistémico. En el ensayo se incluyó a pacientes que presentaban expresión del FR α determinada con el análisis VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx. Se excluyó a las pacientes que tuvieran trastornos corneales, afecciones oculares que requirieran tratamiento en curso, neuropatía periférica de grado >1 o neumopatía intersticial no infecciosa.

Se aleatorizó a las pacientes (proporción 1:1) a recibir ELAHERE en dosis de 6 mg/kg (según el peso corporal ideal ajustado) administrada por infusión intravenosa cada 3 semanas o a recibir una quimioterapia decidida por el investigador (paclitaxel, doxorubicina pegilada liposomal [DPL] o topotecán) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. Se hicieron evaluaciones de la respuesta tumoral cada 6 semanas durante las primeras 36 semanas y después cada 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función de los siguientes factores: la cantidad de líneas de tratamiento anteriores (1, 2 o 3) y la quimioterapia (paclitaxel, DPL o topotecán) elegida antes de la aleatorización.

Los parámetros principales de valoración de la eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador, la tasa de respuesta general (TRG) confirmada y la supervivencia general (SG). La SSP y la TRG se evaluaron con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST; versión 1.1).

La mediana de edad fue de 63 años (intervalo de 29 a 88); el 66% eran blancas, el 12% eran asiáticas, el 3% eran negras/afroamericanas y para el 18% no se notificó la raza. El 6% de las pacientes eran hispanas o latinas. Prácticamente todas las pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (55%) o 1 (44%). El 14% de las pacientes habían recibido con anterioridad 1 línea de tratamiento sistémico, el 39% habían recibido con anterioridad 2 líneas de tratamiento sistémico y el 47% habían recibido con anterioridad 3 líneas de tratamiento sistémico. El 37% de las pacientes habían recibido tratamiento sistémico anterior para el cáncer resistente al platino. El 62% de las pacientes habían recibido bevacizumab con anterioridad y el 55% habían recibido un inhibidor de la PARP con anterioridad.

Las pacientes aleatorizadas a ELAHERE presentaron mejoras estadísticamente significativas de la SSP, la TRG y la SG con respecto a las del grupo de la quimioterapia.

En la Tabla 9 y las Figuras 1 y 2 se resumen los resultados de eficacia del estudio 0416.

Tabla 9: Resultados de eficacia del estudio 0416

	ELAHERE $n = 227$	Quimioterapia* $n = 226$
Supervivencia sin progresión (SSP)		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	176 (78)	166 (73)
Mediana, meses (IC del 95%)	5.6 (4.3, 5.9)	4.0 (2.9, 4.5)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>hazard ratio</i> , IC del 95%)	0.65 (0.52, 0.81)	
Valor de p^a	<0.0001	
Supervivencia general (SG)		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	90 (40)	114 (50)
Mediana, meses (IC del 95%)	16.5 (14.5, 24.6)	12.7 (10.9, 14.4)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.67 (0.50, 0.88)	

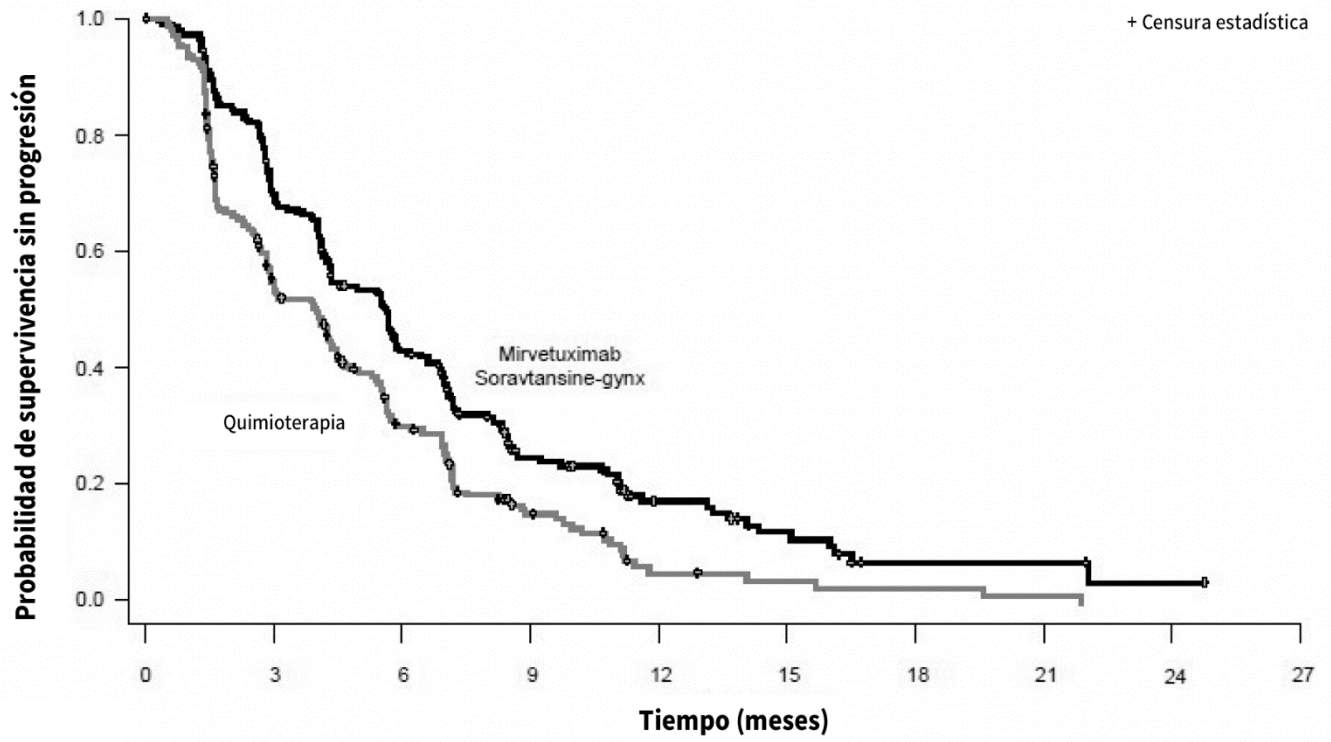
	ELAHERE <i>n = 227</i>	Quimioterapia* <i>n = 226</i>
Valor de p^a	0.0046	
Tasa de respuesta general (TRG) confirmada		
Cantidad de pacientes que tenían enfermedad medible al inicio	225	224
TRG (IC del 95%)	42% (36, 49)	16% (12, 22)
Respuesta completa	5 %	0 %
Respuesta parcial	37 %	16 %
Valor de p^b	<0.0001	

*Quimioterapia: paclitaxel, DPL o topotecán.

^aValor de p bilateral según la prueba del orden logarítmico estratificada.

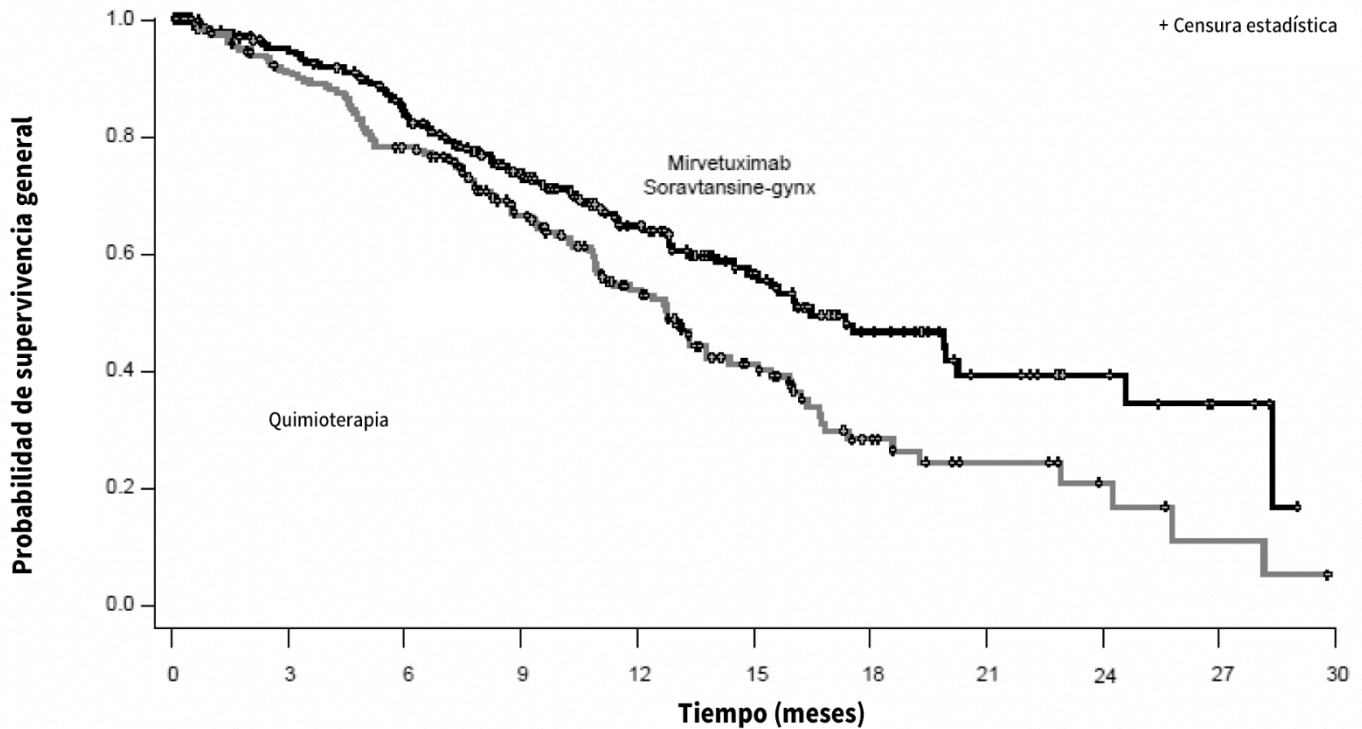
^bValor de p bilateral según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en el estudio 0416



Pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIRV	227	151	89	38	18	10	3	3	1	0
Quimioterapia elegida por el investigador	226	98	48	19	5	3	2	1	0	

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el estudio 0416



Pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIRV	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Quimioterapia elegida por el investigador	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Estudio 0417

Se evaluó la eficacia de ELAHERE en el estudio 0417 (SORAYA, NCT04296890), un ensayo de un solo grupo realizado con pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario resistentes al platino y con positividad para el FR α ($n = 106$). Las pacientes podían haber recibido con anterioridad hasta tres líneas de tratamiento sistémico. Todas las pacientes debían haber recibido bevacizumab con anterioridad. En el ensayo se incluyó a pacientes que presentaban expresión del FR α determinada con el análisis VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx. Se excluyó a las pacientes que tuvieran trastornos corneales, afecciones oculares que requirieran tratamiento en curso, neuropatía periférica de grado >1 o neumopatía intersticial no infecciosa.

Las pacientes recibieron ELAHERE en dosis de 6 mg/kg (según el peso corporal ideal ajustado) administrados por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. Se hicieron evaluaciones de la respuesta tumoral cada 6 semanas durante las primeras 36 semanas y después cada 12 semanas.

Los principales parámetros de evaluación de la eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas por el investigador empleando la versión 1.1 de los criterios de evaluación de la respuesta para tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*).

La población evaluable para la eficacia incluyó a 104 pacientes con enfermedad medible resistente al platino que habían recibido ELAHERE al menos una vez. La mediana de edad de estas 104 pacientes fue de 62 años (intervalo de 35 a 85); el 96% eran blancas, el 2% eran asiáticas y en el 2% no se indicó la raza. El 2% de las pacientes eran hispanas o latinas. Todas las pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (57%) o 1 (43%). El 10% de las pacientes habían recibido con anterioridad 1 línea de tratamiento sistémico, el 39% habían recibido con anterioridad 2 líneas de tratamiento sistémico y el 50% habían recibido con anterioridad 3 líneas de tratamiento sistémico. Todas

las pacientes habían recibido bevacizumab con anterioridad y el 47% habían recibido un inhibidor de la PARP con anterioridad.

En la Tabla 10 se resumen los resultados de eficacia del estudio 0417.

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio 0417

	ELAHERE (N = 104)
Tasa de respuesta global confirmada^a (IC del 95%)	32 % (23, 42)
Tasa de respuesta completa	5 %
Tasa de respuesta parcial	27 %
Duración de la respuesta	N = 33
Mediana de duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	6.9 (5.6, 9.7)

^a Evaluación del investigador.

Las evaluaciones de la respuesta analizadas en una revisión radiológica independiente concordaron con las de los investigadores

15 REFERENCIAS

¹“OSHA Hazardous Drugs.” OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANEJO

Presentación

Cada caja de ELAHERE (mirvetuximab soravtansina-gynx) inyectable (NDC 72903-853-01) contiene:

- Un frasco ampula unidosis que contiene 100 mg de mirvetuximab soravtansina-gynx en 20 mL (5 mg/mL) de solución estéril incolora límpida o ligeramente opalescente.

Conservación y manejo

Hasta el momento de la preparación, los frascos ampula de ELAHERE se deben conservar en posición vertical en un refrigerador a entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) y dentro de su caja original para protegerlos de la luz.

No congelar ni agitar.

ELAHERE es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales aplicables de manejo y desecho.¹

17 ORIENTACIÓN PARA LA PACIENTE

Indique a la paciente que lea la información para la paciente (la guía del medicamento) aprobada por la FDA.

Trastornos oculares

Informe a las pacientes de la necesidad de hacer exámenes oculares antes del tratamiento con ELAHERE y durante dicho tratamiento.

Advierta a las pacientes que deben comunicarse sin demora con su proveedor de atención médica si notan alguna alteración visual. Indique a las pacientes que deben usar gotas oculares de corticosteroides y sustitutos de lágrima artificial [vea *Posología y administración* (2.3) y *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Neumonitis

Advierta a las pacientes que deben comunicar de inmediato la aparición o el agravamiento de síntomas respiratorios [vea *Posología y administración* (2.3) y *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Toxicidad embriofetal

Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductora de que el feto podría correr riesgo. Advierta a las mujeres de que deben informar a su proveedor de atención médica si se enteran de que están embarazadas o lo sospechan [*vea Uso en poblaciones específicas (5.4, 8.1, 8.3)*].

Advierta a las mujeres con capacidad reproductora de que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con ELAHERE y en los 7 meses posteriores a la última administración [*vea Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Lactancia

Advierta a las mujeres de que no deben amamantar durante el tratamiento con ELAHERE ni en el mes posterior a la última administración [*vea Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Fabricado por:

ImmunoGen, Inc.

Waltham, MA 02451

1-781-895-0600

Licencia estadounidense 2288

ELAHERE es marca comercial registrada de ImmunoGen, Inc.

©2024 ImmunoGen, Inc.

Todos los derechos reservados.