

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ELAHERE 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg мирветуксимаб соравтанзин (mirvetuximab soravtansine).

Един флакон съдържа 100 mg мирветуксимаб соравтанзин в 20 ml.

Мирветуксимаб соравтанзин представлява, насочен срещу FR α , конюгат антитяло-лекарство (antibody-drug conjugate, ADC). ADC се състои от анти-FR α моноклонално антитяло от подтип IgG1, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчници на китайски хамстер и прикрепено чрез разцепващ се линкер (бутанова киселина, 4-(2-пиридинилдитио)-2-сулфо-1-(2,5-диоксо-1-пиридинил) естер) към майтанзиноид DM4, антитубулиново средство. Мирветуксимаб соравтанзин съдържа средно 3,4 молекули с полезен товар DM4, свързани с анти-FR α антитялото.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 2,11 mg полисорбат 20 във всеки флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до леко опалесцентен безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ELAHERE като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с положителен за фолатен рецептор алфа (FR α), резистентен на лечение с платина високостепенен серозен епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак, които са получили от една до три предходни схеми на системно лечение (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с ELAHERE трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Подбор на пациентите

Подходящите пациенти трябва да имат туморен статус за FR α , определен като скор от $\geq 75\%$ жизнеспособни туморни клетки, показващи умерено (2+) и/или силно (3+) мембранно

оцветяване чрез имунохистохимия (immunohistochemistry, ИНС), оценен чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (*in vitro* diagnostic, IVD) със CE маркировка за съответното предназначение. Ако не е налично IVD със CE маркировка, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза ELAHERE е 6 mg/kg коригирано идеално телесно тегло (adjusted ideal body weight, AIBW), прилагана веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл) под формата на интравенозна инфузия, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Прилагането въз основа на AIBW намалява променливостта на експозицията при пациенти с поднормено или наднормено тегло.

Общата доза ELAHERE се изчислява въз основа на AIBW на всеки пациент като се използва следната формула:

$$AIBW = \text{Идеално телесно тегло (IBW[kg])} + 0,4 * (\text{Действително тегло [kg]} - \text{IBW})$$

$$IBW \text{ жени [kg]} = 0,9 * \text{ръст [cm]} - 92$$

За пациентка с ръст 165 cm и тегло 80 kg

Първо се изчислява IBW:	$IBW = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
След това се изчислява AIBW:	$AIBW = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Премедикация

Премедикация за реакции, свързани с инфузията (infusion related reactions, IRR), гадене и повръщане

Преди всяка инфузия на ELAHERE, трябва да се прилага премедикацията, посочена в Таблица 1, за да се намали честотата и тежестта на IRR, гаденето и повръщането.

Таблица 1: Премедикация преди всяка инфузия на ELAHERE

Премедикация	Път на въвеждане	Примери (или еквивалент)	Време на приложение преди инфузия с ELAHERE
Кортикостероид	интравенозно	дексаметазон 10 mg	най-малко 30 минути преди
Антихистамин	перорално или интравенозно	дифенхидрамин от 25 mg до 50 mg	
Антипиретик	перорално или интравенозно	ацетаминофен или парацетамол от 325 mg до 650 mg	
Антиеметик	перорално или интравенозно	антагонист на серотониновия 5-HT ₃ рецептор или подходящи алтернативи	преди всяка доза и след прилагането на друга премедикация

При пациенти, които имат гадене и/или повръщане, при необходимост може да се обмисли прилагане на допълнителни антиеметични средства.

При пациенти, при които се наблюдава IRR степен ≥ 2 , трябва да се обмисли допълнителна премедикация с дексаметазон 8 mg два пъти дневно (BID) (или еквивалент) в деня преди приложение на ELAHERE.

Офталмологичен преглед: Преди започване на лечение с ELAHERE и ако пациентът развие нови или влошаващи се очни симптоми преди следващата доза, трябва да се проведе офталмологичен преглед, включващ проверка на зрителната острота и изследване с шпалт-лампа. При пациенти с очни нежелани реакции степен ≥ 2 трябва да се провеждат допълнителни офталмологични прегледи, минимум при всеки втори цикъл и според клиничните показания до отзвучаване или връщане към изходното ниво.

Локални кортикостероиди за очно приложение: При пациенти, при които се установят признаци на нежелани реакции от страна на роговицата $\geq$ степен 2 (кератопатия) при изследване с шпалт-лампа, се препоръчва вторична профилактика с офталмологични локални стероиди за последващите цикли на ELAHERE, освен ако офталмологът на пациента не прецени, че рисковете надвишават ползите от такова лечение.

- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват стероидни капки за очи в деня на инфузията и през следващите 7 дни от всеки следващ цикъл на ELAHERE (вж. Таблица 3).
- Пациентите трябва да бъдат посъветвани да изчакат най-малко 15 минути след приложение на офталмологичен локален стероид, преди да си поставят овлажняващи капки за очи.

По време на лечение с локални офталмологични стероиди трябва редовно да се извършва измерване на вътреочното налягане и изследване с шпалт-лампа.

Овлажняващи капки за очи: Препоръчва се пациентите да бъдат инструктирани да използват овлажняващи капки за очи по време на лечението с ELAHERE.

Промени на дозата

Преди началото на всеки цикъл пациентът трябва да бъде посъветван да съобщава всички нови или влошаващи се симптоми на лекуващия лекар или на квалифицирано лице.

При пациенти, които развиват нови или влошаващи се очни симптоми, преди прилагане на доза трябва да се проведе офталмологичен преглед. Лекуващият лекар трябва да се запознае с резултатите от офталмологичния преглед на пациента, преди прилагане на дозата и въз основа на тежестта на находките по отношение на най-тежко засегнатото око, да определи дозата ELAHERE.

В Таблица 2 и Таблица 3 е представена информация за намаляване на дозата и промяна на дозата при нежелани реакции. Графикът на приложение трябва да се поддържа на 3-седмичен интервал между отделните дози.

Таблица 2: Схема за намаляване на дозата

	Дозови нива на ELAHERE
Начална доза	6 mg/kg AIBW
Първо намаляване на дозата	5 mg/kg AIBW
Второ намаляване на дозата	4 mg/kg AIBW*

* Лечението се прекратява окончателно при пациенти, които не могат да понесат 4 mg/kg AIBW.

Таблица 3: Промени на дозата при нежелани реакции

Нежелана реакция	Тежест на нежеланата реакция*	Промяна на дозата
Кератит/кератопатия (вж. точка 4.4 и 4.8)	Неконфлуиращ повърхностен кератит/кератопатия	Да се проследява
	Конфлуиращ повърхностен кератит/кератопатия, епителен дефект на роговицата или загуба на най-добрата коригирана зрителна острота с 3 или повече линии	Дозата не трябва да се прилага, докато не настъпи подобрене до- или по-добро от неконфлуиращ повърхностен кератит/кератопатия, или до пълно отшумяване, след което трябва да се поддържа същото ниво на дозата. Трябва да се обмисли намаляване на дозата при пациенти с повтарящ се конфлуиращ кератит/кератопатия, въпреки най-доброто поддържащо лечение или при пациенти с очна токсичност, продължаваща повече от 14 дни.
	Язва на роговицата или стромално помътняване или най-добра коригирана зрителна острота на разстояние 6/60 или по-лоша	Дозата не трябва да се прилага, докато не настъпи подобрене до- или по-добро от неконфлуиращ повърхностен кератит/кератопатия, или до пълно отшумяване, след което дозата трябва да се намали с едно ниво.
	Перфорация на роговицата	Да се прекрати окончателно
Пневмонит (вж. точка 4.4 и 4.8)	Степен 1	Да се проследява
	Степен 2	Да се спре приложението на дозата до достигане на степен 1 или по-ниска, след което трябва да се поддържа същото ниво на дозата или да се обмисли намаляване на дозата, ако заболяването рецидивира, продължава повече от 28 дни или по преценка на лекаря.
	Степен 3 или 4	Да се прекрати окончателно
Периферна невропатия (вж. точка 4.4 и 4.8)	Степен 2	Да се спре приема на дозата до достигане на степен 1 или по-ниска, след което дозата да се намали с едно ниво.
	Степен 3 или 4	Да се прекрати окончателно

Нежелана реакция	Тежест на нежеланата реакция*	Промяна на дозата
Реакции, свързани с инфузията/ свръхчувствителност (вж. точка 4.4 и 4.8)	Степен 1	Да се поддържа скоростта на инфузията
	Степен 2	- Да се прекъсне инфузията и да се приложи поддържащо лечение. - След възстановяване от симптомите инфузията да се възобнови с 50% от предишната скорост и ако не се появят нови симптоми, скоростта да се увеличи, според необходимостта до приключване на инфузията. - Да се приложи допълнителна премедикация с дексаметазон 8 mg перорално два пъти дневно в деня преди инфузията (или локален еквивалент) за следващите цикли.
	Степен 3 или 4	- Инфузията трябва незабавно да се спре и да се приложи поддържащо лечение. - Пациентът трябва да се посъветва да потърси спешна помощ и незабавно да уведоми медицинския специалист, ако свързаните с инфузията симптоми се появят отново след напускане на здравното заведение, в което е направена инфузията. - Да се прекрати окончателно
Хематологични (вж. точка 4.8)	Степен 3 или 4	Дозата трябва да се спре до достигане на степен 1 или по-ниска, след което приложението да се възобнови с едно ниво по-ниска доза.
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3	Дозата трябва да се спре до достигане на степен 1 или по-ниска, след което приложението да се възобнови с едно ниво по-ниска доза.
	Степен 4	Да се прекрати окончателно

*: Освен ако не е посочено друго, се използват Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5.0.

Специални популации

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ELAHERE в педиатричната популация за лечение на епителен рак на яйчниците, фалопиевите тръби или на първичен перитонеален рак (вж. точка 5.1).

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата ELAHERE при пациенти ≥ 65 -годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата ELAHERE при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CLcr] 30 до <90 ml/min). ELAHERE не е оценяван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CLcr 15 до <30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност и потенциалната необходимост от коригиране на дозата при тези пациенти не може да бъде определена (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата ELAHERE при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq$ горна граница на нормата [ULN] и аспартат аминотрансфераза [AST] > ULN или общ билирубин >1 до 1,5 пъти ULN и всякаква стойност на AST) (вж. точка 5.2).

Приложението на ELAHERE трябва да се избягва при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1,5 ULN с всякаква стойност на AST).

Начин на приложение

ELAHERE е предназначен за интравенозна инфузия със скорост 1 mg/min. Ако се понася добре след 30 минути, скоростта на инфузията може да се увеличи до 3 mg/min. Ако се понася добре след 30 минути при 3 mg/min, скоростта на инфузията може да се увеличи на 5 mg/min.

Относно несъвместимости вижте точка 6.2.

ELAHERE изисква разреждане с разтвор на глюкоза 5% за интравенозна инфузия. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

ELAHERE трябва да се прилага само като интравенозна инфузия, като се използва вграден филтър от полиетерсулфон (polyethersulfone, PES) с дебелина 0,2 или 0,22 μ m (вж. специалните предпазни мерки при работа и изхвърляне в точка 6.6).

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа с лекарствения продукт или преди неговото прилагане

Този лекарствен продукт съдържа цитотоксичен компонент, който е ковалентно свързан с моноклоналното антитяло (вж. специалните предпазни мерки при работа и изхвърляне в точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Очни нарушения

Мирветуксимаб соравтанзин може да причини тежки очни нежелани реакции, включително зрително увреждане (предимно замъглено зрение), кератопатия (нарушения на роговицата), сухо око, фотофобия и болка в очите (вж. точка 4.7 и 4.8).

Преди започване на лечение с мирветуксимаб соравтанзин пациентите трябва да бъдат насочени към офталмолог за офталмологичен преглед.

Преди началото на всеки цикъл пациентът трябва да бъде посъветван да съобщава всички нови или влошаващи се очни симптоми на лекуващия лекар или на квалифицирано лице.

Ако се появят очни симптоми, трябва да се проведе офталмологичен преглед, да се прегледат резултатите от офталмологичния преглед на пациента и в зависимост от тежестта на находките, дозата мирветуксимаб соравтанзин може да се промени (вж. точка 4.2).

Препоръчва се използването на овлажняващи капки за очи по време на лечението с мирветуксимаб соравтанзин. При пациенти, които развият нежелани реакции на роговицата $\geq$ степен 2, се препоръчва употребата на офталмологични локални стероиди за следващите цикли на лечение с мирветуксимаб соравтанзин (вж. точка 4.2).

Лекарят трябва да проследява пациентите за очна токсичност и в зависимост от тежестта и продължителността на очните нежелани реакции, трябва да спре, намали или окончателно да прекрати прилагането на мирветуксимаб соравтанзин (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват употребата на контактни лещи по време на лечението с мирветуксимаб соравтанзин, освен ако не са препоръчани от медицински специалист.

Пневмонит

При пациенти, лекувани с мирветуксимаб соравтанзин, може да възникне тежка, животозастрашаваща или летална интерстициална белодробна болест (ИББ), включително пневмонит (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни признаци и симптоми на пневмонит, които могат да включват хипоксия, кашлица, задух или интерстициални инфилтрати при рентгенологични изследвания. Инфекциозни, неопластични и други причини за такива симптоми трябва да бъдат изключени чрез подходящи изследвания.

Лечението с мирветуксимаб соравтанзин трябва да се спре при пациенти, които развият персистиращ или рецидивиращ пневмонит степен 2, докато симптомите отзвучат до степен ≤ 1 , и трябва да се обмисли намаляване на дозата. Лечението с мирветуксимаб соравтанзин трябва да бъде окончателно преустановено при всички пациенти с пневмонит степен 3 или 4 (вж. точка 4.2). При пациентите, които са без симптоми, може да се продължи с приложението на мирветуксимаб соравтанзин под внимателно наблюдение.

Периферна невропатия

При употребата на мирветуксимаб соравтанзин възниква периферна невропатия, включително реакции степен ≥ 3 (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на невропатия като парестезия, мравучкане или усещане за парене, невропатна болка, мускулна слабост или дизестезия. При пациенти с новопоявила се или влошаваща се периферна невропатия дозата мирветуксимаб соравтанзин трябва да бъде спряна, намалена или окончателно преустановена в зависимост от тежестта на периферната невропатия (вж. точка 4.2).

Ембриофетална токсичност

Въз основа на своя механизъм на действие мирветуксимаб соравтанзин може да причини ембриофетално увреждане, когато се прилага при бременни пациентки, тъй като съдържа генотоксично съединение (DM4) и засяга активно делящите се клетки.

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с мирветуксимаб соравтанзин и в продължение на 7 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 2,11 mg полисорбат 20 във всеки флакон.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за лекарствените взаимодействия с ELAHERE.

DM4 е субстрат на CYP3A4. Съпътстващата употреба на ELAHERE със силни инхибитори на CYP3A4 може да повиши експозицията на неконюгиран DM4 (вж. точка 5.2), което може да увеличи риска от нежелани реакции на ELAHERE (вж. точка 4.8). Ако не може да се избегне съпътстващата употреба със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. церитиниб, кларитромицин, кобицистат, иделализиб, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, ритонавир, телитромицин, вориконазол), пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции. Силните индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, рифампицин, карбамазепин) могат да намалят експозицията на неконюгиран DM4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Преди започване на лечение с мирветуксимаб соравтанзин трябва да се провери статусът по отношение на бременността при пациентки с детероден потенциал.

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с мирветуксимаб соравтанзин и в продължение на 7 месеца след последната доза.

Бременност

Въз основа на механизма си на действие мирветуксимаб соравтанзин може да причини ембриофетално увреждане, когато се прилага при бременни пациентки, тъй като съдържа генотоксично съединение (DM4) и засяга активно делящите се клетки (вж. точка 5.1 и 5.3). Известно е, че човешкият имуноглобулин G (IgG) преминава през плацентарната бариера. Следователно мирветуксимаб соравтанзин може да се предаде от бременната пациентка на развиващия се плод. Няма налични данни за употребата на мирветуксимаб соравтанзин при бременни пациентки, които да показват свързан с лекарството риск. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни с мирветуксимаб соравтанзин.

Приложението на ELAHERE при бременни пациентки не се препоръчва и пациентките трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за плода, ако забременеят или желаят да забременеят. Пациентките, които забременеят, трябва незабавно да се свържат с лекаря си. Ако

пациентката забременее по време на лечението с ELAHERE или в рамките на 7 месеца след последната доза, се препоръчва внимателно наблюдение.

Кърмене

Не е известно дали мирветуксимаб соравтанзин/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата, тъй като е известно, че човешкият имуноглобулин G (IgG) преминава в кърмата. ELAHERE не трябва да се използва в периода на кърмене и в продължение на 1 месец след последната доза.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета с мирветуксимаб соравтанзин или DM4. Липсват данни за ефекта на ELAHERE върху фертилитета при хората. Въпреки това, като се има предвид, че механизмът на действие на ELAHERE е такъв, че се стига до разрушаване на микротубулите и смърт на бързо делящите се клетки, съществува потенциал за свързани с лекарството ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ELAHERE повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат зрителни нарушения, периферна невропатия, умора или замаяност по време на лечението с мирветуксимаб соравтанзин, те трябва да бъдат инструктирани да не шофират и да не работят с машини до пълното отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции при употребата на мирветуксимаб соравтанзин са замъглено зрение (43%), гадене (41%), диария (39%), умора (35%), коремна болка (30%), кератопатия (29%), сухо око (27%), запек (26%), повръщане (23%), намален апетит (22%), периферна невропатия (20%), главоболие (19%), астения (18%), повишена AST (16%) и артралгия (16%).

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са пневмонит (4%), тънкочревна непроходимост (3%), чревна непроходимост (3%), плеврален излив (2%), коремна болка (2%), дехидратация (1%), запек (1%), гадене (1%), асцит (1%) и тромбоцитопения (<1%).

Нежеланите реакции, които най-често водят до намаляване или отлагане на дозата, са замъглено зрение (17%), кератопатия (10%), сухо око (5%), неутропения (5%), кератит (4%), катаракта (3%), намалена зрителна острота (3%), тромбоцитопения (3%), периферна невропатия (3%) и пневмонит (3%).

Окончателно прекратяване на лечението поради нежелана реакция настъпва при 12% от пациентите, които получават мирветуксимаб соравтанзин, включително най-често стомашно-чревни нарушения (4%), респираторни, гръдни и медиастинални нарушения (3%), нарушения на кръвта и лимфната система (1%), нарушения на нервната система (1%) и нарушения на очите (1%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите на нежеланите реакции се основават на обобщени данни от 4 клинични проучвания, които включват 682 пациенти с епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак (наричани общо епителен рак на яйчниците (Epithelial Ovarian Cancer, EOC), лекувани с мирветуксимаб соравтанзин 6 mg/kg AIBW, прилаган веднъж на

всеки 3 седмици. Медианата на продължителността на лечението с мирветуксимаб соравтанзин е 19,1 седмици (диапазон: 3, 132 седмици).

Честотите на нежеланите реакции от клиничните проучвания се основават на честотите на нежеланите събития независимо от причината, за които след задълбочена оценка, е установено, че причинно-следствена връзка между лекарствения продукт и нежеланото събитие най-малкото е възможно да съществува.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4: Табличен списък на нежеланите реакции от всички степени при пациенти, лекувани с мирветуксимаб соравтанзин в клиничните проучвания

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, тромбоцитопения
	Чести	Неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит, хипомагнезиемия
	Чести	Хипокалиемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна невропатия ¹ , главоболие
	Чести	Дисгеузия, замаяване
Нарушения на очите	Много чести	Кератопатия ² , катаракта ³ , замъглено зрение ⁴ , фотофобия, болка в очите, сухо око ⁵
	Чести	Очен дискомфорт ⁶
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Пневмонит ⁷ , диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, коремна болка ⁸ , запек, коремна дистензия, повръщане, гадене
	Чести	Асцит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, стоматит, диспепсия
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия
	Чести	Миалгия, болка в гърба, болка в крайниците, мускулни спазми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
	Чести	Пирексия
Изследвания	Много чести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза
	Чести	Повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамил трансфераза, понижено тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Реакция, свързана с инфузията/свръхчувствителност ⁹

¹ Груповият термин „периферна невропатия“ включва хипоестезия, периферна невропатия, невротоксичност, парестезия, периферна моторна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, периферна сензорна невропатия и полиневропатия (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

² Груповият термин „кератопатия“ включва киста на роговицата, отлагания в роговицата, нарушение на роговицата, микрокисти на роговичния епител, дефект на роговичния епител, ерозия на роговицата, помътняване на роговицата, пигментация на роговицата, кератит, интерстициален кератит, кератопатия, дефицит на лимбални стволови клетки и точковиден кератит (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

³ Груповият термин „катаракта“ включва катаракта, кортикална катаракта и нуклеарна катаракта (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

⁴ Груповият термин „събитие на замъглено зрение“ включва нарушение на акомодацията, диплопия, хиперметропия, пресбиопия, нарушение на рефракцията, замъглено зрение, зрително нарушение, намалена зрителна острота и плуващи мътнини в стъкловидното тяло (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

⁵ Груповият термин „сухо око“ включва сухота в очите и намалено сълзене (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

⁶ Груповият термин „очен дискомфорт“ включва дразнене на очите, сърбеж в очите, усещане за чуждо тяло в окото и очен дискомфорт (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

⁷ Груповият термин „пневмонит“ включва интерстициална белодробна болест, организираща пневмония, пневмонит, белодробна фиброза и дихателна недостатъчност (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

⁸ Груповият термин „коремна болка“ включва дискомфорт в корема, болка в корема, болка в долната част на корема и болка в горната част на корема.

⁹ Груповият термин „свързана с инфузията реакция/свръхчувствителност“ включва термини, свързани със свръхчувствителност (SMQ, parow) и изчервяване, еритема, еритема на клепача.

Описание на избрани нежелани реакции

Очни нарушения

Очни нежелани реакции (группирани термини) възникват при 59% от пациентите с ЕОС, лекувани с мирветуксимаб соравтанзин. Единадесет процента (11%) от пациентите са имали очни нежелани реакции степен 3, а <1% са имали събития степен 4. Най-честите очни нежелани реакции степен ≥ 3 са замъглено зрение и кератопатия (и двете по 5%, като групови термини) и катаракта (4%).

Медианата на времето до появата на първата очна нежелана реакция е 5,1 седмици (диапазон: 0,1 до 68,6). При 53% от пациентите, при които са настъпили очни събития, е настъпило пълно отшумяване (степен 0), а при 38% - частично подобрене (определено като намаляване на тежестта с една или повече степени спрямо отчетената степен на влошаване). При последното проследяване 0,3% (2/682) пациенти са имали очни нежелани събития степен ≥ 3 (1 пациент с намалена зрителна острота степен 3 и 1 пациент с катаракта степен 4).

Очните нежелани реакции са довели до отлагане на прилагането на дозата при 24% от пациентите и до намаляване на дозата при 15% от пациентите. Очните нежелани реакции са довели до окончателно спиране на лечението с мирветуксимаб соравтанзин при 1% от пациентите.

Пневмонит

Пневмонит (группирани термини) възниква при 10% от пациентите с ЕОС, лекувани с мирветуксимаб соравтанзин, включително 0,9% (6/682) пациенти със събития степен 3 и 0,2% (1/682) пациенти със събитие степен 4. Двама пациенти (0,3%) умират поради дихателна недостатъчност. Един пациент (0,2%) е починал поради дихателна недостатъчност в условията на пневмонит от степен 1 и белодробни метастази, потвърдени при аутопсията. Един пациент

(0,2%) е починал поради дихателна недостатъчност с неизвестна етиология без съпътстващ пневмонит.

Медианата на времето до появата на пневмонит е 18,1 седмици (диапазон от 1,6 до 97,0). Пневмонитът води до отлагане на прилагането на дозата мирветуксимаб соравтанзин при 3%, намаляване на дозата при 1% и окончателно спиране на лечението при 3% от пациентите.

Периферна невропатия

Периферна невропатия (групирани термини) се наблюдава при 36% от пациентите с ЕОС, лекувани с мирветуксимаб соравтанзин в рамките на клиничните проучвания. При 3% от пациентите се наблюдава периферна невропатия степен 3.

Медианата на времето до поява на периферна невропатия е 5,9 седмици (диапазон от 0,1 до 126,7). Периферната невропатия води до отлагане на прилагането на дозата мирветуксимаб соравтанзин при 2%, до намаляване на дозата при 4% и до окончателно прекратяване на лечението при 0,7% от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма известно лечение/антидот при предозиране с мирветуксимаб соравтанзин. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, моноклонални антитела и лекарствени конюгати с антитела, други моноклонални антитела и лекарствени конюгати с антитела. АТС код: L01FX26

Механизъм на действие

Мирветуксимаб соравтанзин представлява конюгат на антитяло и лекарство. Антитялото е модифициран IgG1, насочен срещу фолатния рецептор алфа (FR α). Функцията на частта, която е антитяло е да се свързва с FR α , експресиран на повърхността на клетките на рака на яйчниците. DM4 е инхибитор на микротубулите, прикрепен към антитялото чрез разцепващ се линкер. След като се свърже с FR α , мирветуксимаб соравтанзин се интернализира, последвано от вътреклетъчно освобождаване на DM4 чрез протеолитично разцепване. DM4 разрушава

микротубулната мрежа в клетката, което води до спиране на клетъчния цикъл и програмирана клетъчна смърт.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

При одобрената препоръчителна доза, мивретуксимаб соравтанзин не предизвиква средно увеличение >10 msec на QTc интервала въз основа на резултатите от анализа на съотношението концентрация/QTc интервал.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване IMGN853-0416 (MIRASOL)

Ефикасността и безопасността на мивретуксимаб соравтанзин са изследвани в проучване IMGN853-0416, многоцентрово, открито, активно-контролирано, рандомизирано, с две рамена проучване фаза 3, в което са включени пациенти с резистентен на платина напреднал високостепенен серозен епителен карцином на яйчниците, първичен перитонеален рак или рак на фалопиевите тръби, чиито тумори (включително архивна тъкан) са FRα положителни, както е определено чрез FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx анализ ($\geq 75\%$ от жизнеспособните туморни клетки с умерен (2) и/или силен (3) интензитет на мембранно оцветяване чрез имунохистохимия (immunohistochemistry, IHC)).

Резистентното на платина заболяване е дефинирано като ЕОС, който е рецидивирал в рамките на 6 месеца след последната доза платина.

От проучването са изключени пациенти с първично, рефрактерно на лечение с платина заболяване, пациенти с ECOG ≥ 2 и пациенти с активни или хронични заболявания на роговицата, очни заболявания, изискващи продължително лечение, периферна невропатия степен ≥ 2 или неинфекциозна ИББ/пневмонит.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получат или ELAHERE 6 mg/kg AIBW i.v. (N=227) на Ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл или една от следните видове химиотерапия (N=226) по решение на изследователя преди рандомизацията:

- Паклитаксел (Пас) 80 mg/m², прилаган веднъж седмично в рамките на 4-седмичен цикъл;
- Пегилиран липозомен доксорубин (PLD) 40 mg/m², прилаган веднъж на всеки четири седмици;
- Топотекан (Торо) 4 mg/m², прилаган на Дни 1, 8 и 15 на всеки 4 седмици или за 5 последователни дни по 1,25 mg/m² от Дни 1-5 от всеки 21-дневен цикъл

Рандомизацията е стратифицирана по броя на предходните линии на лечение (1 спрямо 2 и спрямо 3) и по избраната от изследователя химиотерапия (IC Chemo) (Пас спрямо PLD спрямо Торо). Лечението се прилага до прогресия на заболяването, смърт, оттегляне на съгласието или неприемлива токсичност.

Измерител на първичния резултат за ефикасност е преживяемост без прогресия (progression free survival, PFS) въз основа на оценката на изследователя по критериите на RECIST 1.1.

Основните вторични измерители на резултата за ефикасност са степен на обективно повлияване (objective response rate, ORR) и обща преживяемост (overall survival, OS).

Общо са рандомизирани 453 пациенти. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: от 29 до 88 години), а пациентите са предимно от бялата раса (66%; 12% от азиатски произход).

Повечето пациенти (80%) са имали рак на яйчниците от епителен произход, 11% - на фалопиевите тръби, 8% - първичен перитонеален рак. Всички (100%) са със високостепенна серозна хистология. Приблизително половината от пациентите (47%) са получили 3 предходни системни терапии, 39% са имали 2 предходни линии на лечение, а 14% от пациентите са имали

1 предходна линия на лечение. По-голямата част от пациентите са получавали преди това инхибитор на поли (АДФ-рибоза) полимераза (poly ADP ribose polymerase, PARP) (55%) и бевацизумаб (62%). Интервалът без лечение с платина след последната линия на лечение е ≤ 3 месеца при 41% от пациентите и от 3 до 6 месеца при 58% от пациентите. Петдесет и пет процента (55%) от пациентите са с функционален статус по ECOG 0, а 44% - с ECOG 1.

Първичният анализ показва статистически значимо подобрение на PFS и OS за пациентите, рандомизирани на ELAHERE, в сравнение с химиотерапия IC.

Таблица 5 обобщава резултатите за ефикасност от проучване IMGN853-0416 (MIRASOL).

Таблица 5: Резултати за ефикасност от проучване IMGN853-0416

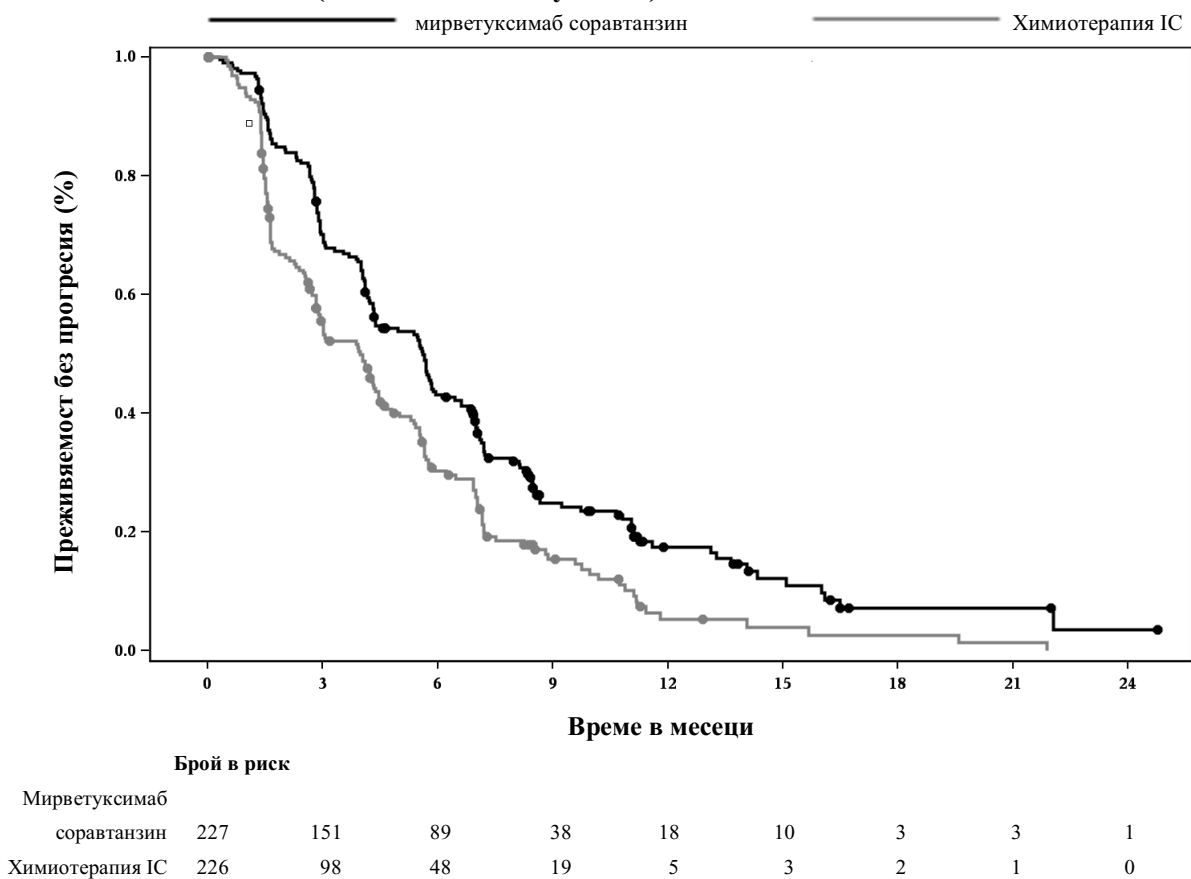
Параметър за ефикасност	ELAHERE N=227	Химиотерапии IC N=226
Преживяемост без прогресия (PFS), оценена от изследователя		
Брой събития (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Медиана, месеци (95% CI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Коефициент на риска (95% CI)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-стойност	<0,0001	
Обща преживяемост (OS)		
Брой събития (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Медиана, месеци (95% CI)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Коефициент на риска (95% CI)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-стойност	0,0046*	

Дата на заключение на данните 06 март 2023 г.

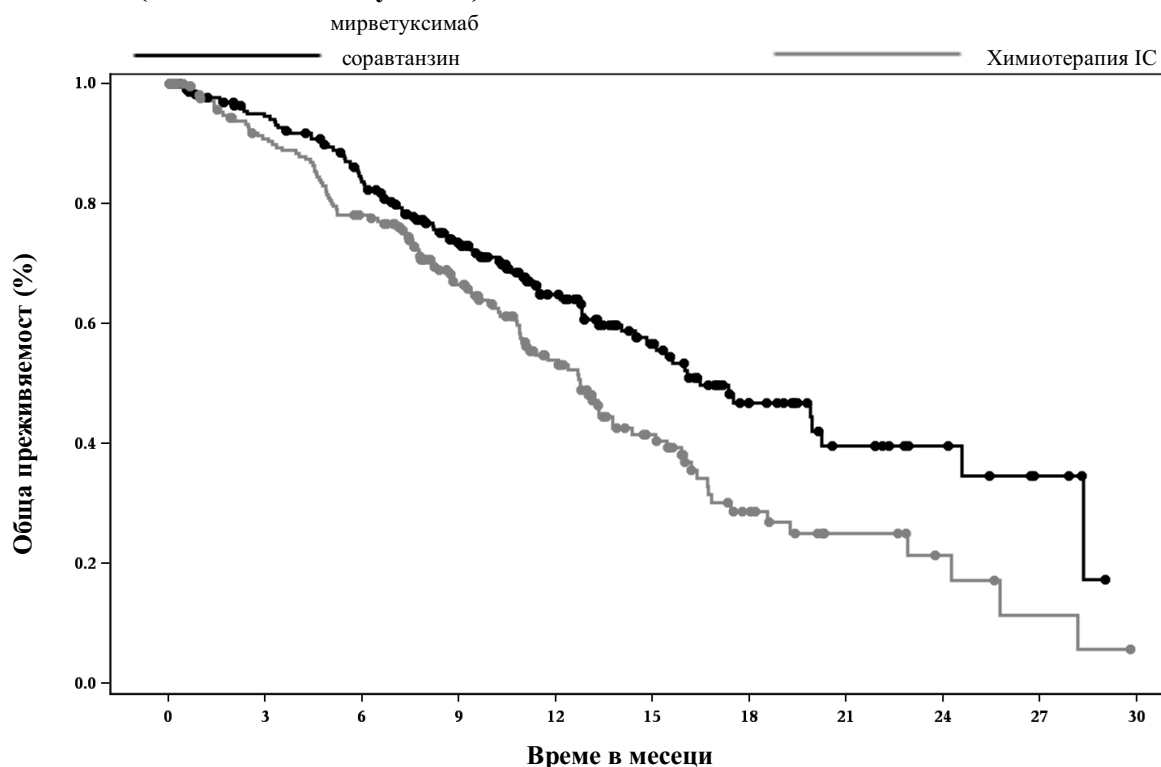
*: предварително определена граница за ефикасност = 0,01313, двустранна (коригирана според наблюдавания брой смъртни случаи 204).

Кривите на Kaplan Meier за оценени от изследователя PFS (медиана на проследяване 11,2 месеца) и OS (медиана на проследяване 13,1 месеца) са представени на Фигура 1 и Фигура 2.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според рамото на лечение в MIRASOL (intent to treat популация)



Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост според рамото на лечение в MIRASOL (intent to treat популация)



Брой в риск											
Мирветуксимаб											
соравтанзин	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Химиотерапия IC	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

При допълнителен дескриптивен анализ с медиана на проследяване 20,3 месеца резултатите за OS са съвместими с първичния анализ.

Имуногенност

Често се установяват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Не са намерени данни за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ELAHERE във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на карцином на яйчниците, лечението на карцином на фалопиевите тръби и лечението на перитонеален рак (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката е охарактеризирана, след като на пациентите са прилагани дози мивретуксимаб соравтанзин от 0,161 mg/kg до 8,71 mg/kg AIBW (т.е. от 0,0268 пъти до 1,45 пъти над одобрената препоръчителна доза от 6 mg/kg AIBW), освен ако не е отбелязано друго.

Таблица 6 обобщава параметрите на експозицията на мивретуксимаб соравтанзин, неконюгиран DM4 и неговия метаболит S-метил-DM4 след прилагането на първия цикъл (3-седмичен) на мивретуксимаб соравтанзин 6 mg/kg на пациенти. Пикови концентрации на

мирветуксимаб соравтанзин се наблюдават близо до края на интравенозната инфузия, докато пикови концентрации на неконюгирания DM4 се наблюдават на втория ден след приложението на мирветуксимаб соравтанзин, а пикови концентрации на S-метил-DM4 се наблюдават приблизително 3 дни след приложението на мирветуксимаб соравтанзин. Стационарни концентрации на мирветуксимаб соравтанзин, DM4 и S-метил-DM4 са достигнати след 1 цикъл на лечение. Кумулирането на мирветуксимаб соравтанзин, DM4 и S-метил-DM4 е минимално след повторно приложение на мирветуксимаб соравтанзин.

Таблица 6: Параметри на експозицията на мирветуксимаб соравтанзин, неконюгиран DM4 и S-метил DM4 след първия цикъл на лечение с 6 mg/kg мирветуксимаб соравтанзин

	Мирветуксимаб соравтанзин Средна стойност (±SD)	Неконюгиран DM4 Средна стойност (±SD)	S-метил-DM4 Средна стойност (±SD)
C _{max}	137,3 (±62,3) µg/ml	4,11 (±2,29) ng/ml	6,98 (±6,79) ng/ml
AUC _{tau}	20,65 (±6,84) h*mg/ml	530 (±245) h*ng/ml	1848 (±1585) h*ng/ml

C_{max} = максимална концентрация, AUC_{tau} = площ под кривата плазмена концентрация/време спрямо кривата на времето за целия интервал на прилагане (21 дни).

Абсорбция

Мирветуксимаб соравтанзин се прилага като интравенозна инфузия. Не са провеждани проучвания при други пътища на въвеждане.

Разпределение

Средният (±SD) обем на разпределение в стационарно състояние на мирветуксимаб соравтанзин е 2,63 (±2,98) l. Свързването на DM4 и S-метил DM4 с човешките плазмени протеини е > 99% *in vitro*.

Биотрансформация

Очаква се частта на мирветуксимаб соравтанзин, която е моноклонално антитяло да се метаболизира до малки пептиди по катаболен път. Неконюгираният DM4 и S-метил-DM4 се метаболизират от CYP3A4. В човешката плазма DM4 и S-метил DM4 са идентифицирани като основни метаболити, които съставляват приблизително съответно 0,4% и 1,4% от AUC на мирветуксимаб соравтанзин.

Елиминиране

Средният (±SD) общ плазмен клирънс на мирветуксимаб соравтанзин е 18,9 (±9,8) ml/час. Средният полуживот в терминална фаза на мирветуксимаб соравтанзин след първата доза е 4,9 дни. За неконюгирания DM4 средният (±SD) общ плазмен клирънс е 14,5 (±4,5) ml/час, а средният полуживот в терминална фаза е 2,8 дни. За S-метил-DM4 средният (±SD) общ плазмен клирънс е 5,3 (±3,4) l/час, а средният полуживот в терминална фаза е 5,1 дни. *In vitro* и неклинични *in vivo* проучвания показват, че DM4 и S-метил-DM4 се метаболизират предимно от CYP3A4 и се елиминират чрез жлъчна екскреция с фецеса.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на мирветуксимаб соравтанзин в зависимост от възрастта (32 до 89 години), расовата принадлежност (бяла раса, чернокожи или от азиатски произход), телесното тегло (36 до 136 kg), леката степен на чернодробно увреждане (общ билирубин ≤ULN и всякаква стойност на AST >ULN или общ билирубин >1 до 1,5 пъти ULN и всякаква стойност на AST) или лека до умерена степен на бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥30 и <90 ml/min).

Фармакокинетиката на мирветуксимаб соравтанзин при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1,5 ULN с всякаква стойност на AST) или тежка степен на бъбречно увреждане (CLcr 15 до 30 ml/min) е неизвестна.

Проучвания за лекарствени взаимодействия

Проучвания in vitro

Ензими цитохром P450 (CYP): Неконюгираният DM4 е зависим от времето инхибитор на CYP3A4. Неконюгираният DM4 и S-метил DM4 не са директни инхибитори на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A. DM4 и S-метил DM4 не са индуктори на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Системи на транспортерите: Неконюгираният DM4 и S-метил DM4 са субстрати на P-гр, но не са инхибитори на P-гр.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Таргетните органи, идентифицирани при приложението на единична доза мирветуксимаб соравтанзин при дългоопашати макаци, са ограничени до кожата и клетъчното изчерпване на костния мозък и лимфоидната тъкан. Многократното прилагане на дози при дългоопашати макаци и холандски зайци също показват офталмологични находки, включително микрокисти на роговицата, пигментация, изтъняване и дегенерация/некроза на роговичния епител. Тези находки зависят от интензивността на дозата (доза и схема), като при 3-седмичната схема на прилагане (клиничната схема на прилагане) се наблюдават по-малко общи находки и възстановяване от тези находки.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с мирветуксимаб соравтанзин или DM4.

DM4 и S-метил DM4 не са мутагенни при бактериалния тест за обратни мутации (Ames). DM4 и S-метил DM4 водят до образуване на микроядра в полихроматични еритроцити.

Не са провеждани проучвания с мирветуксимаб соравтанзин за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни.

Не са провеждани проучвания на фертилитета с мирветуксимаб соравтанзин или DM4. Липсват данни за ефекта на ELAHERE върху фертилитета при хората. Въпреки това, като се има предвид, че механизмът на действие на ELAHERE е такъв, че се стига до разрушаване на микротубулите и смърт на бързо делящите се клетки, съществува потенциал за свързани с лекарството ефекти върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина (E260)

Натриев ацетат (E262)

Захароза

Полисорбат 20 (E432)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

ELANHERE е несъвместим с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години

Разреден разтвор

След разреждане е доказана химична и физична стабилност при концентрации между 1 mg/ml и 2 mg/ml за 8 часа при 15°C – 25°C или за 24 часа при 2°C – 8°C, последвани от 8 часа при 15°C – 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на разреждане не изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение в процеса на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник в изправено положение (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I с бутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с полипропиленово отчупващо се капаче в кралско синьо, съдържащ 20 ml концентрат за разтвор.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ELANHERE е цитотоксичен лекарствен продукт. Трябва да се спазват приложимите специални процедури при работа и изхвърляне.

Подготовка

- Изчислете дозата (mg) (въз основа на AIBW на пациента), общия обем (ml) на необходимия разтвор и броя на необходимите флакони ELANHERE (вж. точка 4.2). За цялата доза ще е необходим повече от един флакон.
- Извадете флаконите ELANHERE от хладилника и ги оставете да се затоплят до стайна температура.
- Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета, когато разтворът и опаковката позволяват това. ELANHERE е бистър до леко опалесцентен безцветен разтвор.
- Лекарственият продукт не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят или е мътен, или ако има видими частици.

- Внимателно завъртете и прегледайте всеки флакон, преди да изтеглите изчисления обем на дозата ELAHERE за последващо допълнително разреждане. Не разклащайте флакона.
- Използвайте асептична техника, изтеглете изчисления обем на дозата ELAHERE за последващо допълнително разреждане.
- ELAHERE не съдържа консерванти и е предназначен за приложение само на единична доза. Изхвърлете неизползвания разтвор, останал във флакона.

Разреждане

- Преди приложение ELAHERE трябва да се разреди с разтвор на глюкоза 5% до получаване на окончателна концентрация от 1 mg/ml до 2 mg/ml.
- ELAHERE не е съвместим с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. ELAHERE не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или други течности за интравенозно приложение.
- Определете обема на разтвора на глюкоза 5%, необходим за постигане на окончателната концентрация на разреденото активно вещество. Отстранете излишното количество разтвор на глюкоза 5% от предварително напълнения интравенозен сак или добавете изчисленото количество разтвор на глюкоза 5% в стерилен празен интравенозен сак. След това добавете изчисления обем на дозата ELAHERE към интравенозния сак.
- Внимателно смесете разредения разтвор, като бавно обърнете сака няколко пъти, за да осигурите равномерно смесване. Не разклащайте и не разбърквайте.
- Ако разреденият инфузионен разтвор не се използва незабавно, съхранявайте разтвора в съответствие с точка 6.3. Ако е съхраняван в хладилник, оставете инфузионния сак да достигне стайна температура преди приложение. След съхранение в хладилник прилагайте разредените инфузионни разтвори в рамките на 8 часа (включително времето за инфузия).
- Не замразявайте приготвения инфузионен разтвор.

Приложение

- Преди приложение проверете визуално инфузионния сак с ELAHERE за наличие на видими частици и промяна на цвета.
- Направете необходимите премедикации преди приложението на ELAHERE (вж. точка 4.2).
- Приложете ELAHERE само като интравенозна инфузия, като използвате 0,2 или 0,22 µm полиетерсулфонов (PES) вграден филтър. Не заменяйте с филтри, чиито мембрани са направени от други материали.
- Трябва да се избягва използването на устройства за прилагане, съдържащи ди-2-етилхексил фталат (DEHP).
- Приложете началната доза като интравенозна инфузия със скорост 1 mg/min. Ако се понася добре след 30 минути при 1 mg/min, скоростта на инфузията може да се увеличи до 3 mg/min. Ако се понася добре след 30 минути при 3 mg/min, скоростта на инфузията може да се увеличи до 5 mg/min.
- Ако при приложението на предишната доза не са възникнали реакции, свързани с инфузията, следващите инфузии трябва да започнат с максималната поносима скорост, която може да бъде увеличена до максимална скорост на инфузия от 5 mg/min, според поносимостта.
- След инфузията промийте интравенозната система с разтвор на глюкоза 5%, за да осигурите приложението на цялата доза. Не използвайте за промиване други течности за интравенозно приложение.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1866/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕС, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ELAHERE 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
мирветуксимаб соравтанзин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 mg мирветуксимаб соравтанзин. Един флакон съдържа 100 mg мирветуксимаб соравтанзин в 20 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ледена оцетна киселина (E260), натриев ацетат (E262), захароза, полисорбат 20 (E432), вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
100 mg/20 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично
Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1866/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ELAHERE 5 mg/ml стерилен концентрат
мирветуксимаб соравтанзин
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. приложение след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/20 ml

6. ДРУГО

Цитотоксично

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ELAHERE 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор мирветуксимаб соравтанзин (mirvetuximab soravtansine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ELAHERE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ELAHERE
3. Как ще Ви бъде приложен ELAHERE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ELAHERE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ELAHERE и за какво се използва

Какво представлява ELAHERE

ELAHERE е лекарство за лечение на рак, което съдържа активното вещество мирветуксимаб соравтанзин.

ELAHERE се използва за лечение на възрастни с рак на яйчниците, рак на фалопиевите тръби (една от двете дълги, тънки тръби, които свързват яйчниците и матката) или първичен перитонеален рак (рак, който се образува в тъканта, обвиваща коремната стена и покриваща коремните органи, и който не се е разпространил там от друга част на тялото). Използва се при пациенти, чиито ракови клетки имат на повърхността си протеин, известен като фолатен рецептор алфа (FRA) и преди това не са се повлияли или вече не се повлияват от лечение с химиотерапия „на основата на платина“ и които вече са получили от едно до три предходни лечения.

Как действа ELAHERE

Активното вещество в ELAHERE, мирветуксимаб соравтанзин, е съставено от моноклонално антитяло, което е свързано с противораково лекарство. Моноклоналното антитяло представлява протеин, който разпознава и се свързва с протеина фолатен рецептор алфа върху раковите клетки. Когато това се случи, мирветуксимаб соравтанзин навлиза в раковата клетка и освобождава противораково лекарство DM4. Тогава DM4 спира нормалния процес на растеж на раковите клетки. Това може да спомогне за унищожаването на раковите клетки и да спре разпространението на болестта.

Вашият лекар ще се увери, че Ви е направен тест, който да потвърди, че за Вас е подходящо лечението с ELAHERE. Това изследване се извършва като се използва тъкан от тумора. Ако имате налична проба от тъкан от предишна операция или биопсия, този архивен материал може

да бъде изследван. Ако нямате предишна проба от тъкан, изследването ще изисква биопсия на тумора.

Посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси относно това как действа ELAHERE или защо Ви е предписано това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ELAHERE

ELAHERE не трябва да Ви бъде прилаган

- ако сте алергични към мирветуксимаб соравтанзин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да Ви бъде приложен ELAHERE, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- имате проблеми със зрението или очите, които изискват активно лечение или наблюдение
- имате увреждане на нервите в областта на ръцете и краката. Симптомите може да включват изтръпване, мравучкане или слабост.
- сте бременна или планирате бременност. ELAHERE може да увреди все още нероденото бебе, ако се използва по време на бременност.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако по време на лечението получите някоя от следните сериозни нежелани реакции (вижте точка 4):

- **Проблеми с очите.** ELAHERE може да причини тежки проблеми, засягащи очите, като загуба на зрение, увреждане на роговицата (прозрачният слой в предната част на окото, кератопатия), сухо око, неестествена чувствителност на очите към светлина (фотофобия) или болка в очите. Преди да започнете лечението, ще Ви прегледа очен лекар. Преди началото на всеки цикъл на лечение е важно да съобщавате за всякакви нови или влошаващи се проблеми от страна на очите. Препоръчва се да използвате капки за очи за овлажняване на очите по време на лечението. Ако развиете определени нежелани реакции, засягащи очите, Вашият лекар може да препоръча използването на допълнителни капки за очи, съдържащи кортикостероиди. Не трябва да използвате контактни лещи по време на лечението с ELAHERE, освен ако не са Ви препоръчани от медицински специалист. За допълнителна информация вижте „Грижа за очите“ в точка 3.
- **Възпаление на белите дробове.** При пациенти, лекувани с ELAHERE, може да се стигне до тежка степен на разрастване на ръбци от съединителна тъкан в белите дробове, което да е животозастрашаващо (интерстициална белодробна болест), включително възпаление на белите дробове. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на белодробно възпаление. Уведомете Вашия лекар, ако получите кашлица, хрипове, болка в гръдния кош или затруднено дишане.
- **Увреждане на нервите на ръцете и краката.** При лечение с ELAHERE може да се получи увреждане на нервите в областта на ръцете и краката, което може да бъде сериозно и тежко. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на увреждане на нервите. Уведомете Вашия лекар, ако развиете симптоми на увреждане на нервите като усещане за изтръпване, мравучкане, усещане за боцкане (парестезия), парене, болка, мускулна слабост и изменено усещане за допир (дизестезия) в ръцете или краката.
- **Реакции, свързани с инфузията.** По време на лечение с ELAHERE възникват реакции, свързани с инфузията. За да сведе до минимум рискът от тези реакции, Вашият лекар ще Ви предпише някои лекарства, вижте „Лекарства, прилагани преди инфузия“ в точка 3. В случай на тежки реакции Вашият лекар ще спре незабавно инфузията и ще Ви бъде назначено поддържащо лечение.

Ако получите някоя от гореизброените сериозни нежелани реакции, Вашият лекар може да спре/намали лечението до отшумяване на симптомите или в по-сериозни случаи лечението ще бъде спряно окончателно.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага на деца или юноши под 18 години, тъй като не е проучено в тази група.

Други лекарства и ELAHERE

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства отпускани с рецепта и такива без рецепта, витамини и билкови добавки. Това е така, защото някои лекарства могат да повлияят на действието на ELAHERE. Също така ELAHERE може да повлияе на действието на други лекарства.

Следните лекарства могат да повишат риска от нежелани реакции при приложението на ELAHERE, тъй като увеличават количеството ELAHERE в кръвта. Тези лекарства включват:

- церитиниб (противораково лекарство за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб)
- кларитромицин (антибиотик за лечение на бактериални инфекции)
- кобицистат, ритонавир (антивирусни лекарства за лечение на ХИВ/СПИН)
- иделализиб (противораково лекарство за лечение на някои видове рак на кръвта)
- итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол (противогъбични лекарства за лечение на гъбични инфекции).
- нефазодон (антидепресант)
- телитромицин (антибиотик за лечение на пневмония, придобита в обществото)

Контрацепция

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективно средство против забременяване (контрацепция) по време на лечението и в продължение на 7 месеца след последната доза ELAHERE.

Бременност

ELAHERE може да навреди на неродено бебе, ако се използва по време на бременност, тъй като съдържа съединение, което може да увреди гените и бързорастящите клетки. Ето защо не се препоръчва употребата на ELAHERE по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако забременеете по време на лечение с ELAHERE или в рамките на 7 месеца след спиране на лечението, уведомете незабавно Вашия лекар.

Ако можете да забременеете, ще бъдете посъветвана да си направите тест за бременност, преди да започнете лечение с ELAHERE.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението и в продължение на 1 месец след последната доза. ELAHERE може да премине в кърмата.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитет с ELAHERE и няма данни за ефекта на лекарството върху фертилитета. При употребата на това лекарство обаче са възможни проблеми с фертилитета, дължащи се на начина му на действие.

Шофиране и работа с машини

ELAHERE може да повлияе способността Ви да шофирате и да работите с машини. Ако имате замъглено зрение, увреждане на нервите, причиняващо болка, изтръпване или слабост в дланите, ръцете или краката, умора или замаяност, не шофирайте, не използвайте инструменти и не работете с машини, докато симптомите Ви не отшумят напълно.

ELANHERE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

ELANHERE съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа по-малко от 2,11 mg полисорбат 20 във всеки флакон. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще Ви бъде приложен ELANHERE

ELANHERE ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра с опит в използването на противоракови лекарства.

Вашият лекар ще изчисли дозата Ви въз основа на Вашето телесно тегло. Вие ще получавате ELANHERE като инфузия (капково) във вена (интравенозно) в продължение на 2 до 4 часа веднъж на всеки 3 седмици (това се нарича „21-дневен цикъл на лечение“). Вашият лекар ще реши колко цикъла са Ви необходими.

Лекарства, прилагани преди инфузията

Вашият лекар ще Ви даде следните лекарства около 30 минути преди всяка инфузия:

- Кортикостероиди (като дексаметазон), които помагат за предотвратяване на възпаление
- Антихистамини (като дифенхидрамин), които помагат за предотвратяване на алергични реакции
- Антипиретици (като парацетамол) за понижаване на температурата

В деня преди инфузията може също да Ви бъдат предписани кортикостероиди, ако преди това сте страдали от реакции, свързани с инфузията.

Вашият лекар ще Ви предпише и лекарство за намаляване на гаденето и повръщането преди всяка доза и след това, ако е необходимо.

Грижа за очите

Преди да започнете лечение с ELANHERE, специалист по очни болести ще прегледа очите Ви.

- Преди всеки цикъл на лечение е важно да уведомите Вашия лекар или специалист по очни болести, ако имате нови или влошаващи се проблеми с очите. Ако по време на лечението се появят умерено или тежко изразени очни проблеми, Вашият лекар може да намали дозата на лекарството Ви, докато проблемите Ви намалят.
- Вашият лекар може да коригира, преустанови или окончателно да спре лечението с ELANHERE, ако признаците и симптомите показват влошаване на проблемите с очите Ви.

Контактни лещи

- Не носете контактни лещи по време на лечението с ELANHERE, освен ако не Ви е казал Вашият лекар или специалист по очни болести.

Капки за очи

- Препоръчва се по време на лечението с ELANHERE да използвате овлажняващи капки за очи, когато е необходимо.
- Ако имате умерено или тежко изразени нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви препоръча да използвате локални стероидни капки за очи.

- Важно е да следвате инструкциите на Вашия лекар за това кога да прилагате стероидни капки за очи и да изчакате най-малко 15 минути след употребата на локалните стероидни капки за очи, преди да поставите овлажняващите капки за очи.

Промяна на дозата, ако имате нежелани реакции

Вашият лекар ще коригира Вашата доза ELAHERE, ако страдате от някоя от нежеланите реакции (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Ако сте получили повече от необходимата доза ELAHERE

Тъй като инфузията Ви се прави от Вашия лекар или специализирана медицинска сестра, предозирането е малко вероятно. Ако случайно получите твърде много лекарство, Вашият лекар ще предприеме подходящи мерки, за да Ви наблюдава и да Ви окаже помощ.

Ако сте пропуснали доза ELAHERE

Ако забравите или пропуснете посещението си, обадете се на Вашия лекар или в болничното заведение, за да си запишете час за друго посещение възможно най-скоро. Не чакайте до следващото си планирано посещение. За да бъде лечението напълно ефективно, е много важно да не пропускате доза, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар.

Ако сте спрели лечението с ELAHERE

Не трябва да спирате лечението, без да се консултирате с Вашия лекар.

Лечението с ELAHERE обикновено изисква няколко цикъла на лечение. Броят на вливанията, които ще получите, ще зависи от това как ракът реагира на лечението. Поради това трябва да продължите да получавате ELAHERE, дори ако усетите, че симптомите Ви се подобряват и докато Вашият лекар не реши, че ELAHERE трябва да бъде спряно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При употребата на това лекарство се съобщават следните нежелани реакции.

Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра или потърсете спешна медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции по време на лечението или след него:

- **Проблеми с очите** (много чести – може да засегнат повече от 1 на 10 души): Признаците или симптомите могат да включват увреждане на роговицата, прозрачния слой на окото (кератопатия), помътняване на лещата на окото (катаракта), замъглено зрение, чувствителност към светлина (фотофобия), болка в очите и сухо око.
- **Възпаление на белите дробове** (много чести – може да засегнат повече от 1 на 10 души): Признаците и симптомите могат да включват затруднено дишане, кашлица, ниски нива на кислород, които водят до объркване, безпокойство, ускорен пулс, синкава кожа или образуване на ръбци от съединителна тъкан в белите дробове, които могат да бъдат установени при рентгенова снимка.
- **Увреждане на нервите в областта на ръцете и краката** (много чести – може да засегнат повече от 1 на 10 души): Признаците и симптомите на увреждане на нервите могат да включват усещане за боцкане, мравучкане или усещане за парене, болка поради увреждане на нервите, мускулна слабост и неприятно, необичайно усещане при допир, особено в ръцете или краката.
- **Реакции, свързани с инфузията/свръхчувствителност** (чести – може да засегнат до 1 на 10 души): Признаците и симптомите на свързаните с инфузията реакции могат да включват ниско кръвно налягане, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане,

главоболие, замаяност, затруднено дишане, хрипове, обрив, зачервяване, подуване на лицето или около очите, кихане, сърбеж, мускулна или ставна болка.

Други нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на пикочните пътища (инфекция на структури от тялото, които участват при събирането и изхвърлянето на урината)
- нисък брой на червените кръвни клетки, което може да причини умора и бледа кожа (анемия)
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кръвене и синини (тромбоцитопения)
- загуба на апетит
- ниски нива на магнезий в кръвта, симптомите включват гадене, слабост, гърчове, спазми или неравномерен пулс (хипомагнезиемия)
- главоболие
- подут корем (коремна дистенция)
- коремна болка
- диария
- запек
- гадене
- повръщане
- болка в ставите (артралгия)
- умора
- кръвни изследвания, показващи повишаване на нивата на аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин аминотрансфераза (ALT) в кръвта, което показва чернодробни проблеми

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- ниски нива на неутрофилите – вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (неутропения)
- ниски нива на калий в кръвта, които могат да причинят слабост, мускулни крампи, изтръпване и нарушения на сърдечния ритъм (хипокалиемия)
- дехидратация
- трудности при заспиване и поддържане на съня, както и лошо качество на съня (безсъние)
- промяна на вкуса (дисгеузия)
- чувство на замаяност
- високо кръвно налягане (хипертония)
- задържане на течности в корема (асцит)
- заболяване, при което стомашна киселина попада в хранопровода (гастроезофагеална рефлуксна болест)
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит)
- лошо храносмилане (диспепсия)
- високи нива на билирубин в кръвта (хипербилирубинемия), което може да причини пожълтяване на кожата или очите
- сърбеж (пруритус)
- мускулни болки (миалгия)
- болки в гърба
- болки в ръцете, дланите, краката и стъпалата
- мускулни спазми
- кръвни изследвания, показващи повишаване на нивата на алкалната фосфатаза (ALP) и на гама-глутамилтрансферазата (GGT) в кръвта, което свидетелства за проблеми с черния дроб
- загуба на телло

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ELANHERE

ELANHERE ще се съхранява от лекаря и фармацевта в болницата или клиниката.

Следната информация е предназначена за медицински специалисти

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Флаконите трябва да се съхраняват в хладилник в изправено положение (2°C - 8°C). Да не се замразяват.

Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако разределеният инфузионен разтвор не се използва веднага, съхранявайте го на стайна температура (15°C – 25°C) за не повече от 8 часа (включително времето за инфузия) или в хладилник (2°C – 8°C) за не повече от 24 часа, последвани от съхранение на стайна температура (15°C – 25°C) за не повече от 8 часа (включително времето за инфузия).

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Болничният фармацевт ще изхвърли лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ELANHERE

- Активно вещество: мирветуксимаб соравтанзин.
- Други съставки: ледена оцетна киселина (E260), натриев ацетат (E262), захароза, полисорбат 20 (E432) и вода за инжекции (вижте точка 2).

Как изглежда ELANHERE и какво съдържа опаковката

Лекарството представлява бистър до леко опалесцентен безцветен разтвор. Предлага се в стъклен флакон с гумена запушалка с алуминиева обкатка и отчупващо се капаче в кралско синьо.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

Abbvie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да чуете съдържанието или да поискате копие от тази листовка <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <на аудио запис>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

ELANHERE е цитотоксичен лекарствен продукт. Трябва да се спазват приложимите специални процедури при работа и изхвърляне.

Подготовка

- Изчислете дозата (mg) (въз основа на коригираното идеално телесно тегло (AIBW) на пациента), общия обем (ml) на необходимия разтвор и броя на необходимите флакони ELANHERE. За цялата доза ще е необходим повече от един флакон.
- Извадете флаконите ELANHERE от хладилника и ги оставете да се затоплят до стайна температура.
- Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета, когато разтворът и опаковката позволяват това. ELANHERE е бистър до леко опалесцентен безцветен разтвор.
- Лекарственият продукт не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят или е мътен, или ако има видими частици.
- Внимателно завъртете и прегледайте всеки флакон, преди да изтеглите изчисления обем на дозата ELANHERE за последващо допълнително разреждане. Не разклащайте флакона.
- Използвайки асептична техника, изтеглете изчисления обем на дозата ELANHERE за последващо допълнително разреждане.
- ELANHERE не съдържа консерванти и е предназначен за приложение само на единична доза. Изхвърлете неизползвания разтвор, останал във флакона.

Разреждане

- Преди приложение ELANHERE трябва да се разреди с разтвор на глюкоза 5% до получаване на окончателна концентрация от 1 mg/ml до 2 mg/ml.

- ELAHERE не е съвместим с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. ELAHERE не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или други течности за интравенозно приложение.
- Определете обема на разтвора на глюкоза 5%, необходим за постигане на окончателната концентрация на разреденото активно вещество. Отстранете излишното количество разтвор на глюкоза 5% от предварително напълнения интравенозен сак или добавете изчисленото количество разтвор на глюкоза 5% в стерилен празен интравенозен сак. След това добавете изчисления обем на дозата ELAHERE към интравенозния сак.
- Внимателно смесете разредения разтвор, като бавно обърнете сака няколко пъти, за да осигурите равномерно смесване. Не разклащайте и не разбърквайте.
- След разреждане е доказана химична и физична стабилност между 1 mg/ml и 2 mg/ml за 8 часа при 15°C – 25°C или за 24 часа при 2°C – 8°C, последвани от 8 часа при 15°C – 25°C.
- От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако методът на разреждане не изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение в процеса на употреба са отговорност на потребителя.
- Ако разреденият инфузионен разтвор не се използва незабавно, съхранявайте разтвора в съответствие с точка 6.3 от Кратката характеристика на продукта. Ако е съхраняван в хладилник, оставете инфузионния сак да достигне стайна температура преди приложение. След съхранение в хладилник прилагайте разредените инфузионни разтвори в рамките на 8 часа (включително времето за инфузия).
- Не замразявайте приготвения инфузионен разтвор.

Приложение

- Преди приложение проверете визуално инфузионния сак с ELAHERE за наличие на видими частици и промяна на цвета.
- Направете необходимите премедикации преди приложението на ELAHERE (вж. точка 4.2).
- Приложете ELAHERE само като интравенозна инфузия, като използвате 0,2 или 0,22 µm полиетерсулфонов (PES) вграден филтър. Не заменяйте с филтри, чиито мембрани са направени от други материали.
- Трябва да се избягва използването на устройства за прилагане, съдържащи ди-2-етилхексил фталат (DEHP).
- Приложете началната доза като интравенозна инфузия със скорост 1 mg/min. Ако се понася добре след 30 минути при 1 mg/min, скоростта на инфузията може да се увеличи до 3 mg/min. Ако се понася добре след 30 минути при 3 mg/min, скоростта на инфузията може да се увеличи до 5 mg/min.
- Ако при приложението на предишната доза не са възникнали реакции, свързани с инфузията, следващите инфузии трябва да започнат с максималната поносима скорост, която може да бъде увеличена до максимална скорост на инфузия от 5 mg/min, според поносимостта.
- След инфузията промийте интравенозната система с разтвор на глюкоза 5%, за да осигурите приложението на цялата доза. Не използвайте за промиване други течности за интравенозно приложение.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.