I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ELAHERE 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 5 mg mirvetuksimabsoravtansiini.
Üks 20 ml viaal sisaldab 100 mg mirvetuksimabsoravtansiini.

Mirvetuksimabsoravtansiin on FRα-le sihitud antikeha-ravimi konjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC). Antikeha-ravimi konjugaat koosneb FRα-vastasest IgG1-alamtüüpi monoklonaalsest antikehast, mis on toodetud hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil ning seotud lõhustuva linkeriga (butaanhape, 4-(2-püridinüülditio)-2-sulfo-1-(2,5-diokso-1-pürrolidinüül)ester) tubuliinivastase aine maitansinoid DM4 külge. Mirvetuksimabsoravtansiin sisaldab keskmiselt 3,4 DM4 lastmolekuli, mis on seotud FRα-vastase antikehaga.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 2,11 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Läbipaistev kuni kergelt veiklev värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ELAHERE monoteraapiana on näidustatud folaadiretseptor alfa (FRα) positiivse, plaatinaühenditele resistentse suure agressiivsusega seroosse epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud ühe kuni kolme skeemi järgi süsteemset ravi (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ELAHERE'iga peab alustama ja jälgima arst, kellel on vähivastaste ravimpreparaatide kasutamise kogemus.

Patsiendi valik

Sobival patsiendil peab olema tuumori FRα staatus, mis on määratletud kui ≥ 75% elujõulistest kasvajarakkudest membraani mõõduka (2+) ja/või tugeva (3+) värvumusega immunohistokeemilisel analüüsil, hinnatuna vastava eesmärgiga CE-märgisega *in vitro* diagnostikaseadmega. Juhul kui CE-märgisega *in vitro* diagnostikaseade ei ole saadaval, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

ELAHERE'i soovitatav annus on 6 mg/kg, kohandatud ideaalse kehakaalu (*adjusted ideal body weight*, AIBW) järgi ja manustatuna üks kord iga 3 nädala järel (21-päevane tsükkel) intravenoosse infusioonina kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Kohandatud ideaalsel kehakaalul põhinev annustamine vähendab ekspositsiooni varieeruvust ala- või ülekaalulistel patsientidel.

ELAHERE'i koguannus arvutatakse konkreetse patsiendi kohandatud ideaalse kehakaalu põhjal järgmise valemi järgi:

kohandatud ideaalne kehakaal = ideaalne kehakaal ([kg]) + 0,4 × (tegelik kehakaal [kg] – ideaalne kehakaal)

Naise ideaalne kehakaal [kg] = 0,9 × pikkus [cm] – 92

Naispatsient, kelle kehapikkus on 165 cm ja kehakaal 80 kg

Esmalt tuleb arvutada ideaalne kehakaal	Ideaalne kehakaal = 0,9 × 165 – 92 = 56,5 kg
Seejärel tuleb arvutada kohandatud ideaalne kehakaal	Kohandatud ideaalne kehakaal = 56,5 + 0,4 × (80 – 56,5) = 65,9 kg

Premedikatsioon

Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide, iivelduse ja oksendamise ennetamiseks

Infusioonireaktsioonide, iivelduse ja oksendamise tekke ja raskusastme vähendamiseks tuleb enne iga ELAHERE'i infusiooni manustada premedikatsiooniks ette nähtud ravimid, nagu on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. Enne iga ELAHERE'i infusiooni

Premedikatsioon	**Manustamistee**	**Näide (või ekvivalent)**	**Manustamisaeg enne ELAHERE'i infusiooni**
Kortikosteroid	Intravenoosne	Deksametasoon 10 mg	Vähemalt 30 minutit enne
Antihistamiin	Suukaudne või intravenoosne	Difenhüdramiin 25 mg kuni 50 mg	
Antipüreetikum	Suukaudne või intravenoosne	Atseetaminofeen ehk paratsetamool 325 mg kuni 650 mg	
Antiemeetikum	Suukaudne või intravenoosne	Serotoniiniretseptori (5-HT_3) antagonist või sobiv alternatiiv	Enne iga annust, pärast teiste premedikatsiooniks kasutatavate preparaatide manustamist

Patsientidel, kellel tekib iiveldus ja/või oksendamine, võib seejärel vajaduse korral kaaluda oksendamisvastaste lisaravimite manustamist.

Patsientidel, kellel tekib ≥ 2. astme infusioonireaktsioon, tuleb kaaluda ELAHERE'i manustamisele eelneval päeval täiendavat premedikatsiooni deksametasooniga annuses 8 mg kaks korda ööpäevas (või ekvivalenti).

Silmauuringud ja premedikatsioon

Silmauuringud. Enne ELAHERE'iga ravi alustamist ja juhul, kui patsiendil tekivad enne järgmist annust uued silmasümptomid või need süvenevad, tuleb teha silmauuringud, sealhulgas nägemisteravuse kontroll ja läbivaatus pilulambiga. Patsientidele, kellel on silmadega seotud ≥ 2. astme kõrvaltoimed, tuleb täiendavaid oftalmoloogilisi uuringuid teha vähemalt iga teise tsükli järel ja vastavalt kliinilisele näidustusele kuni sümptomite taandumiseni või kuni on saavutatud ravieelne staatus.

Oftalmoloogilised paiksed kortikosteroidid. Patsientidel, kellel läbivaatusel pilulambiga leitakse sarvkesta ≥ 2. astme kõrvaltoimed (keratopaatia), on järgnevateks ELAHERE'i tsükliteks soovitatav sekundaarne profülaktika oftalmoloogiliste paiksete kortikosteroididega, välja arvatud juhul, kui patsiendi silmaarst otsustab, et riskid on suuremad kui sellise ravi kasulikkus.

- Patsiente tuleb juhendada kasutama kortikosteroidi sisaldavaid silmatilku infusioonipäeval ja iga järgneva ELAHERE'i tsükli järgmise 7 päeva jooksul (vt tabel 3).
- Patsiendile tuleb öelda, et pärast oftalmoloogilise paikse kortikosteroidi silma manustamist tuleb enne niisutavate silmatilkade silma tilgutamist oodata vähemalt 15 minutit.

Oftalmoloogiliste paiksete kortikosteroididega ravimise ajal tuleb regulaarselt mõõta silma siserõhku ja teha läbivaatus pilulambiga.

Niisutavad silmatilgad. Patsiente on soovitatav juhendada kasutama kogu ELAHERE'iga ravimise perioodil niisutavaid silmatilku.

Annuse muutmine

Enne iga tsükli algust tuleb patsienti juhendada teatama igast uuest või süvenevast sümptomist raviarstile või kvalifitseeritud tervishoiutöötajale.
Patsientidele, kellel tekivad uued silmasümptomid või need süvenevad, tuleb enne järgmise annuse manustamist teha silmauuring. Enne ELAHERE'i manustamist peab raviarst patsiendi silmauuringu tulemused üle vaatama ja ravimi annuse määramisel arvestama tugevamalt kahjustatud silma leidude raskusastet.
Annuse vähendamine ja muutmine kõrvaltoimete korral on esitatud tabelites 2 ja 3.
Manustamisskeemis peab annuste vahele jätma 3-nädalase intervalli.

Tabel 2. Annuse vähendamise skeem

	ELAHERE'i annuse astmed
Algannus	6 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi)
Esimene annuse vähendamine	5 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi)
Teine annuse vähendamine	4 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi)*

* Patsientidel, kes ei talu annust 4 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi), tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Tabel 3. Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime raskusaste*	Annuse muutmine
Keratiit/keratopaatia (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	Mittelaatunud pindmine keratiit/keratopaatia	Jälgida.
	Laatunud pindmine keratiit/keratopaatia, sarvkestaepiteeli defekt või parima korrigeeritud nägemisteravuse vähenemine kolme või enama rea võrra	Ravi katkestada kuni paranemiseni mittelaatunud pindmise keratiidi/keratopaatiani või paremaks või seisundi lahenemiseni, seejärel jätkata sama annuseastmega. Patsientidel, kellel vaatamata parimale toetavale ravile laatuv keratiit/keratopaatia kordub, või patsientidel, kellel silmatoksilisus kestab kauem kui 14 päeva, kaaluda annuse vähendamist.
	Sarvkestahaavand või strooma hägusus või parim korrigeeritud nägemisteravus kaugelt 6/60 või halvem	Ravi katkestada kuni paranemiseni mittelaatunud pindmise keratiidi/keratopaatiani või paremaks või seisundi lahenemiseni, seejärel vähendada annust ühe astme võrra.
	Sarvkesta perforatsioon	Ravi püsivalt lõpetada.
Pneumoniit (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	1. aste	Jälgida.
	2. aste	Ravi katkestada kuni paranemiseni 1. astmeni või allapoole, seejärel jätkata sama annuseastmega, või kaaluda annuse vähendamist kui kordub, kestab kauem kui 28 päeva või kui arst peab vajalikuks.
	3. või 4. aste	Ravi püsivalt lõpetada.
Perifeerne neuropaatia (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	2. aste	Ravi katkestada kuni paranemiseni 1. astmeni või allapoole, seejärel vähendada annust ühe astme võrra.
	3. või 4. aste	Ravi püsivalt lõpetada.
Infusiooniga seotud reaktsioonid/ülitundlikkus (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	1. aste	Jätkata infusiooni sama kiirusega.
	2. aste	• Katkestada infusioon ja manustada toetavat ravi. • Pärast sümptomite möödumist jätkata infusiooni 50% väiksema kiirusega ning kui edasisi sümptomeid ei teki, suurendada infusioonikiirust vastavalt vajadusele, kuni infusioon on lõpule viidud. • Järgmistes tsüklites manustada infusioonile eelneval päeval täiendavaks premedikatsiooniks suukaudset deksametasooni 8 mg kaks korda ööpäevas (või kohalikku ekvivalenti).

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime raskusaste*	Annuse muutmine
	3. või 4. aste	• Infusioon kohe katkestada ja manustada toetavat ravi. • Patsiendile tuleb öelda, et kui infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid peaksid pärast infusiooniruumist lahkumist uuesti tekkima, peab ta kohe erakorralist arstiabi otsima ja viivitamata oma tervishoiutöötajale teatama. • Ravi püsivalt lõpetada.
Hematoloogilised kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. või 4. aste	Ravi katkestada kuni paranemiseni 1. astmeni või allapoole, seejärel jätkata ühe astme võrra väiksema annusega.
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. aste	Ravi katkestada kuni paranemiseni 1. astmeni või allapoole, seejärel jätkata ühe astme võrra väiksema annusega.
	4. aste	Ravi püsivalt lõpetada.

* USA Riikliku Vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumite (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versiooni 5.0 järgi, kui ei ole märgitud teisiti.

Erirühmad

Lapsed

Puudub ELAHERE'i asjakohane kasutus lastel epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähi raviks (vt lõik 5.1).

Eakad

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole vaja ELAHERE'i annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens [CLcr] 30 kuni < 90 ml/min) patsientidel ei ole vaja ELAHERE'i annust kohandada. ELAHERE'i ei ole uuritud raske neerukahjustusega (CLcr 15 kuni < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ning võimalikku annuse kohandamise vajadust nendel patsientidel ei ole võimalik otsustada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel on kerge maksakahjustus (üldbilirubiin ≤ normivahemiku ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) > ULN, või üldbilirubiin 1...1,5 × ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus), ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).
Patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus (üldbilirubiin > 1,5 ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus), tuleb ELAHERE'i kasutamist vältida.

Manustamisviis

ELAHERE'i manustatakse intravenoosse infusioonina kiirusega 1 mg/min. Kui 30 minuti pärast on talutavus hea, võib infusioonikiirust suurendada väärtuseni 3 mg/min. Kui infusioon kiirusega 3 mg/min on 30 minuti pärast hästi talutav, võib infusioonikiirust suurendada väärtuseni 5 mg/min.

Teave sobimatuse kohta vt lõik 6.2.

ELAHERE'i tuleb lahjendada intravenoosseks infusiooniks ette nähtud 5% glükoosilahusega. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

ELAHERE'i tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina, kasutades 0,2 või 0,22 µm polüeetersulfoonist (PES) sisefiltriga infusioonisüsteemi (vt lõik 6.6 „Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks“).

Enne ravimi käsitsemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaat sisaldab tsütotoksilist komponenti, mis on kovalentse sidemega kinnitatud monoklonaalse antikeha külge (vt lõik 6.6 „Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks“).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Silma kahjustused

Mirvetuksimabsoravtansiin võib põhjustada raskeid okulaarseid kõrvaltoimeid, sealhulgas nägemishäireid (peamiselt ähmast nägemist), keratopaatiat (sarvkesta kahjustusi), silmakuivust, fotofoobiat ja silmavalu (vt lõigud 4.7 ja 4.8).
Enne mirvetuksimabsoravtansiiniga ravi alustamist tuleb patient silmauuringuteks suunata silmaarsti juurde.
Enne iga tsükli algust tuleb patsienti juhendada teatama igast uuest või süvenevast silmasümptomist raviarstile või kvalifitseeritud tervishoiutöötajale.

Kui tekivad silmasümptomid, tuleb teha silmauuring, patsiendi silmauuringu tulemused üle vaadata ja leidude raskusastme põhjal võib mirvetuksimabsoravtansiini annust muuta (vt lõik 4.2).

Ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga on soovitatav kasutada niisutavaid silmatilku. Patsientidel, kellel kujunevad sarvkestaga seotud ≥ 2. astme kõrvaltoimed, on soovitatav järgnevate mirvetuksimabsoravtansiini tsüklite ajal kasutada oftalmoloogilisi paikseid steroide (vt lõik 4.2).

Arst peab patsienti jälgima okulaarse toksilisuse suhtes ning arvestades silmadega seotud kõrvaltoimete raskust ja püsivust, ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga katkestama, annust vähendama või ravi püsivalt lõpetama (vt lõik 4.2).

Patsientidel tuleb soovitada ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga mitte kasutada kontaktläätsi, välja arvatud juhul, kui tervishoiutöötaja nii soovitab.

Pneumoniit

Mirvetuksimabsoravtansiiniga ravitud patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppev interstitsiaalne kopsuhaigus, sealhulgas pneumoniit (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes, mille hulgas võivad olla hüpoksia, köha, düspnoe või interstitsiaalsed infiltraadid radioloogilistel uuringutel. Asjakohaste uuringute abil tuleb välistada selliste sümptomite infektsioossed, neoplastilised ja muud põhjused.

Patsientidel, kellel tekib püsiv või korduv 2. astme pneumoniit, tuleb ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga katkestada, kuni sümptomid leevenevad ≤ 1. astmeni, ning kaaluda tuleb annuse vähendamist. Kõigil patsientidel, kellel tekib 3. või 4. astme pneumoniit, tuleb ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Asümptomaatilistel patsientidel võib ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga hoolika jälgimise all jätkata.

Perifeerne neuropaatia

Seoses mirvetuksimabsoravtansiiniga on esinenud perifeerset neuropaatiat, sealhulgas ≥ 3. astme kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida neuropaatia nähtude ja sümptomite suhtes, nagu paresteesia, kirvendus või põletustunne, neuropaatiline valu, lihasnõrkus või düsesteesia. Patsientidel, kellel tekib perifeerne neuropaatia või see süveneb, tuleb perifeerse neuropaatia raskust arvestades ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga katkestada, annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Embrüofetaalne toksilisus

Toimemehhanismi arvestades võib rasedale manustatud mirvetuksimabsoravtansiin olla lootele kahjulik, sest see sisaldab genotoksilist ühendit (DM4) ja mõjutab aktiivselt jagunevaid rakke.

Fertiilses eas patsiendid peavad ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga ja vähemalt 7 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,11 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ELAHERE'iga ei ole läbi viidud kliinilisi ravimite koostoimeuuringuid.

DM4 on CYP3A4 substraat. ELAHERE'i samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate inhibiitoritega võib suurendada konjugeerimata DM4 ekspositsiooni (vt lõik 5.2), mis võib suurendada ELAHERE'i kõrvaltoimete tekkimise riski (vt lõik 4.8). Kui CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt tseritiniib, klaritromütsiin, kobitsistaat, idelalisiib, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, posakonasool, ritonaviir, telitromütsiin, vorikonasool) samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida. Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada konjugeerimata DM4 ekspositsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelisi patsiente tuleb enne mirvetuksimabsoravtansiiniga ravi alustamist kontrollida võimaliku raseduse suhtes.

Rasestumisvõimelised patsiendid peavad ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga ja vähemalt 7 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Toimemehhanismi arvestades võib rasedale manustatud mirvetuksimabsoravtansiin olla lootele kahjulik, sest see sisaldab genotoksilist ühendit (DM4) ja mõjutab aktiivselt jagunevaid rakke (vt lõigud 5.1 ja 5.3). On teada, et inimese immunoglobuliin G (IgG) läbib platsentaarbarjääri; seega on võimalik, et mirvetuksimabsoravtansiin kandub rasedalt patsiendilt üle arenevale lootele. Andmed mirvetuksimabsoravtansiini rasedusaegse kasutamise kohta puuduvad ja ravimiga seotud riskid ei ole teada. Mirvetuksimabsoravtansiiniga ei ole läbi viidud loomade reproduktsiooni- ega arengutoksilisuse uuringuid.

ELAHERE'i manustamine rasedatele patsientidele ei ole soovitatav ja kui patsient rasestub või soovib rasestuda, tuleb teda teavitada võimalikest riskidest lootele. Kui patsient on rasestunud, peab ta viivitamata oma arstiga ühendust võtma. Kui patsient rasestub ravi ajal ELAHERE'iga või 7 kuu jooksul pärast ravimi viimast annust, on soovitatav teda hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas mirvetuksimabsoravtansiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Kuna on teada, et inimese immunoglobuliin G (IgG) eritub rinnapiima, ei saa riski vastsündinutele/imikutele välistada. ELAHERE'i ei tohi kasutada imetamise ajal ja 1 kuu jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Mirvetuksimabsoravtansiini ega DM4-ga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed ELAHERE'i mõju kohta inimese fertiilsusele. Kuid arvestades ELAHERE'i toimemehhanismi, mis põhjustab mikrotuubulite katkemist ja kiiresti jagunevate rakkude surma, on ravimiga seotud toimed fertiilsusele võimalikud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ELAHERE mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui patsiendil tekivad ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga nägemishäired, perifeerne neuropaatia, väsimus või pearinglus, tuleb tal soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest, kuni sümptomid on täielikult möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Mirvetuksimabsoravtansiini kõige sagedamad kõrvaltoimed olid ähmane nägemine (43%), iiveldus (41%), kõhulahtisus (39%), väsimus (35%), kõhuvalu (30%), keratopaatia (29%), silmakuivus (27%), kõhukinnisus (26%), oksendamine (23%), vähenenud söögiisu (22%), perifeerne neuropaatia (20%), peavalu (19%), asteenia (18%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (16%) ja liigesevalu (16%).

Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid pneumoniit (4%), peensoolesulgus (3%), soolesulgus (3%), pleuraefusioon (2%), kõhuvalu (2%), dehüdratsioon (1%), kõhukinnisus (1%), iiveldus (1%), astsiit (1%) ja trombotsütopeenia (< 1%).

Kõrvaltoimed, mis kõige sagedamini põhjustasid annuse vähendamist või edasilükkamist, olid ähmane nägemine (17%), keratopaatia (10%), silmakuivus (5%), neutropeenia (5%), keratiit (4%), katarakt

(3%), vähenenud nägemisteravus (3%), trombotsütopeenia (3%), perifeerne neuropaatia (3%) ja pneumoniit (3%).

Kõrvaltoime tõttu tuli ravi lõplikult lõpetada 12%-l mirvetuksimabsoravtansiini saanud patsientidest, sealhulgas olid kõige sagedamini põhjuseks seedetrakti häired (4%), respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired (4%), vere ja lümfisüsteemi häired (1%), närvisüsteemi häired (1%) ja silma kahjustused (1%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimete sagedused põhinevad koondandmetel neljast kliinilisest uuringust, kus osales 682 patsienti, kellel oli epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk (ühisnimetusega epiteliaalne munasarjavähk) ning keda raviti mirvetuksimabsoravtansiiniga annuses 6 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi) manustatuna üks kord iga 3 nädala järel. Mirvetuksimabsoravtansiiniga saadud ravi kestuse mediaan oli 19,1 nädalat (vahemik: 3 kuni 132 nädalat).

Kliinilistes uuringutes ilmenud kõrvaltoimete sagedused põhinevad üldisel kõrvalnähtude sagedusel, mille puhul põhjuslikku seost ravimpreparaadi ja kõrvalnähu vahel peeti pärast põhjalikku hindamist vähemalt piisavalt tõenäoliseks.

Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras (kui see on asjakohane).

Tabel 4. Kliinilistes uuringutes mirvetuksimabsoravtansiiniga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed)

Organsüsteemi klass	**Esinemissageduse kategooria**	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kuseteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia, trombotsütopeenia
	Sage	Neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Vähenenud söögiisu, hüpomagneseemia
	Sage	Hüpokaleemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne neuropaatia[1], peavalu
	Sage	Düsgeusia, pearinglus
Silma kahjustused	Väga sage	Keratopaatia[2], katarakt[3], ähmane nägemine[4], fotofoobia, silmavalu, silmakuivus[5]
	Sage	Ebamugavustunne silmas[6]
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Pneumoniit[7], düspnoe, köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, kõhuvalu[8], kõhukinnisus, kõhu puhitumine, oksendamine, iiveldus
	Sage	Astsiit, gastroösofageaalne reflukshaigus, stomatiit, düspepsia
Maksa ja sapiteede kahjustused	Sage	Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Sügelus
	Väga sage	Liigesevalu

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Liigesevalu, seljavalu, jäsemevalu, lihasespasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
	Sage	Püreksia
Uuringud	Väga sage	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	Sage	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu vähenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon/ülitundlikkus[9]

[1] Perifeerne neuropaatia hõlmab termineid hüpesteesia, perifeerne neuropaatia, neurotoksilisus, paresteesia, perifeerne motoorne neuropaatia, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia ja polüneuropaatia (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).
[2] Keratopaatia hõlmab termineid sarvkestatsüst, sarvkesta ladestised, sarvkesta kahjustused, sarvkestaepiteeli mikrotsüstid, sarvkestaepiteeli defekt, sarvkesta erosioon, sarvkesta hägusus, sarvkesta pigmentatsioon, keratiit, interstitsiaalne keratiit, keratopaatia, limbaalsete tüvirakkude puudulikkus ja punktjas keratiit (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).
[3] Katarakt hõlmab termineid katarakt, kortikaalne katarakt ja nukleaarne katarakt (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).
[4] Ähmane nägemine hõlmab termineid akommodatsioonihäired, diploopia, hüpermetroopia, presbüoopia, refraktsioonihäire, nägemise ähmastumine, nägemishäired, vähenenud nägemisteravus ja klaaskeha hõljumid (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).
[5] Silmakuivus hõlmab termineid kuiv silm ja vähenenud pisaraeritus (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).
[6] Silmade ebamugavustunne hõlmab termineid silmaärritus, silmasügelus, võõrkehatunne silmas ja silmade ebamugavustunne (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).
[7] Pneumoniit hõlmab termineid interstitsiaalne kopsuhaigus, organiseeruv kopsupõletik~~,~~ pneumoniit, kopsufibroos ja hingamispuudulikkus (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).
[8] Kõhuvalu hõlmab termineid ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu ja ülakõhuvalu.
[9] Infusiooniga seotud reaktsioon/ülitundlikkus hõlmab MedDRA standarditud päringu kitsast terminit ülitundlikkus ja termineid õhetus, erüteem, silmalau punetus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silma kahjustused

Silmadega seotud kõrvaltoimed (rühmitatud terminid) tekkisid 59%-l epiteliaalse munasarjavähiga patsientidest, keda raviti mirvetuksimabsoravtansiiniga. Patsientidest 11%-l tekkisid silmadega seotud 3. astme kõrvaltoimed ja < 1%-l tekkisid 4. astme juhud. Kõige sagedamad silmadega seotud ≥ 3. astme kõrvaltoimed olid ähmane nägemine ja keratopaatia (mõlemat 5%, rühmitatud terminid) ja katarakt (4%).

Mediaanaeg esimese silmadega seotud kõrvaltoime tekkimiseni oli 5,1 nädalat (vahemik: 0,1 kuni 68,6). Silmanähtudega patsientidest 53%-l lahenesid need täielikult (0-aste) ja 38%-l paranesid osaliselt (määratletud kui kõrgeima raskusastme vähenemine ühe või enama astme võrra). Viimasel järelkontrollil olid 0,3%-l patsientidest (2/682) silmadega seotud ≥ 3. astme kõrvaltoimed (1 patsiendil 3. astme vähenenud nägemisteravus ja 1 patsiendil 4. astme katarakt).

Silmadega seotud kõrvaltoimete tõttu lükati annuse manustamine edasi 24%-l patsientidest ja annust vähendati 15%-l patsientidest. Silmadega seotud kõrvaltoimete tõttu tuli ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga püsivalt lõpetada 1%-l patsientidest.

Pneumoniit

Pneumoniit (terminite rühm) tekkis 10%-l epiteliaalse munasarjavähiga patsientidest, keda raviti mirvetuksimabsoravtansiiniga, sealhulgas tekkisid 3. astme juhud 0,9%-l patsientidest (6/682) ja 4. astme juht 0,2%-l patsientidest (1/682). Kaks patsienti (0,3%) surid hingamispuudulikkuse tõttu. Üks patsient (0,2%) suri 2. astme pneumoniidiga hingamispuudulikkuse tõttu ja lahangul kinnitati kopsumetastaaside olemasolu. Üks patsient (0,2%) suri samaaegse pneumoniidita teadmata etioloogiaga hingamispuudulikkuse tõttu.

Mediaanaeg pneumoniidi tekkimiseni oli 18,1 nädalat (vahemik: 1,6 kuni 97,0). Pneumoniidi tõttu tuli mirvetuksimabsoravtansiini manustamine edasi lükata 3%-l, annust vähendada 1%-l ja ravi püsivalt lõpetada 3%-l patsientidest.

Perifeerne neuropaatia

Perifeerne neuropaatia (terminite rühm) tekkis kliinilistes uuringutes 36%-l epiteliaalse munasarjavähiga patsientidest, keda raviti mirvetuksimabsoravtansiiniga; 3. astme perifeerne neuropaatia tekkis 3%-l patsientidest.

Mediaanaeg perifeerse neuropaatia tekkimiseni oli 5,9 nädalat (vahemik: 0,1 kuni 126,7). Perifeerse neuropaatia tõttu tuli mirvetuksimabsoravtansiini manustamine edasi lükata 2%-l, annust vähendada 4%-l ja ravi püsivalt lõpetada 0,7%-l patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teadaolev ravi/antidoot mirvetuksimabsoravtansiini üleannustamisele puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX26

Toimemehhanism

Mirvetuksimabsoravtansiin on antikeha-ravimi konjugaat. Antikeha on konstrueeritud IgG1, mis on suunatud folaadiretseptor alfa (FRα) vastu. Antikehakomponendi funktsioon on seonduda munasarjavähi rakkude pinnal ekspresseerunud FRα-ga. DM4 on mikrotuubulite inhibiitor, mis on antikehale seotud lõhustuva linkeri abil. Pärast FRα-ga seondumist mirvetuksimabsoravtansiin internaliseeritakse , millele järgneb rakusisene DM4 vabanemine proteolüütilise lõhustumise teel.

DM4 kahjustab rakus mikrotuubulite võrgustikku, mille tulemusel rakutsükkel peatub ja toimub raku apoptoos.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Kontsentratsiooni-QTc analüüsi järgi ei põhjustanud mirvetuksimabsoravtansiin heakskiidetud soovitatavas annuses QTc-intervalli keskmist pikenemist > 10 msec.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring IMGN853-0416 (MIRASOL)

Mirvetuksimabsoravtansiini efektiivsust ja ohutust uuriti uuringus IMGN853-0416, mis oli mitmekeskuseline avatud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud, randomiseeritud kahe rühmaga III faasi uuring, kuhu kaasati plaatinaühenditele resistentse kaugelearenenud kõrge maliigsusega seroosse epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga patsiendid, kelle tuumorid (ka arhiveeritud kude) olid FRα-positiivsed, mis tehti kindlaks immunohistokeemilisel uuringul FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx analüüsiga (≥ 75% elujõulisi kasvajarakke olid mõõdukalt (2) ja/või tugevalt (3) värvunud membraaniga).
Plaatinaühenditele resistentne haigus oli määratletud kui epiteliaalne munasarjavähk, mis tekkis uuesti 6 kuu jooksul alates viimasest plaatinaühendi annuse manustamisest.
Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli primaarne plaatinale refraktaarne haigus, patsiendid, kellel oli ECOG ≥ 2, ja patsiendid, kellel oli aktiivsed või kroonilised sarvkestahaigused, pidevat ravi vajavad silmahaigused, ≥ 2. astme perifeerne neuropaatia või mitteinfektsioosne interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas iga 3-nädalase tsükli 1. päeval intravenoosselt ELAHERE'i 6 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi) (N = 227) või ühte uuringuarsti poolt enne randomiseerimist määratud järgmistest keemiaravidest (N = 226):

- paklitakseel (Pac) 80 mg/m^2 manustatuna 4-nädalase tsükli jooksul üks kord nädalas;
- pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin (PLD) 40 mg/m^2 manustatuna iga nelja nädala järel;
- topotekaan (Topo) 4 mg/m^2 manustatuna iga nelja nädala järel 1., 8. ja 15. päeval või iga 21-päevase tsükli jooksul 5 järjestikusel päeval 1. kuni 5. päevani annuses 1,25 mg/m^2.

Randomiseerimine stratifitseeriti eelnevate ravide arvu järgi (1 *vs*. 2 *vs*. 3) ja uuringuarsti valitud keemiaravi järgi (Pac *vs*. PLD *vs*. Topo). Ravimit manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mis põhines uuringuarsti hinnangul RECIST 1.1 kriteeriumite järgi. Peamised teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Kokku randomiseeriti 453 patsienti. Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 29 kuni 88 aastat) ja patsiendid olid peamiselt valgenahalised (66%; 12% asiaadid). Suuremal osal (80%) patsientidest oli epiteliaalne munasarjavähk; 11%-l munajuhavähk; 8%-l primaarne peritoneaalvähk; kõigil (100%) oli histoloogiliselt kõrge astmega seroosne kasvaja. Ligikaudu pool patsientidest (47%) olid saanud 3 eelnevat süsteemset ravi, 39% olid saanud 2 eelnevat ravi ja 14% patsientidest olid saanud 1 eelnevat ravi. Suurem osa patsientidest oli saanud eelnevat polü(ADP-riboos)polümeraasi (PARP) inhibiitorit (55%) ja eelnevat bevatsizumabi (62%). 41%-l patsientidest oli plaatinavaba intervall pärast viimast ravi ≤ 3 kuud ja 58%-l patsientidest 3 kuni 6 kuud. 55%-l patsientidest oli üldseisund ECOG järgi 0 ja 44%-l oli ECOG 1.

Esmases analüüsis ilmnes PFS-i, ORR-i ja OS-i statistiliselt oluline paranemine ELAHERE'i rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes uuringuarsti valitud keemiaraviga.

Tabelis 5 on kokkuvõte uuringu IMGN853-0416 (MIRASOL) efektiivsustulemustest.

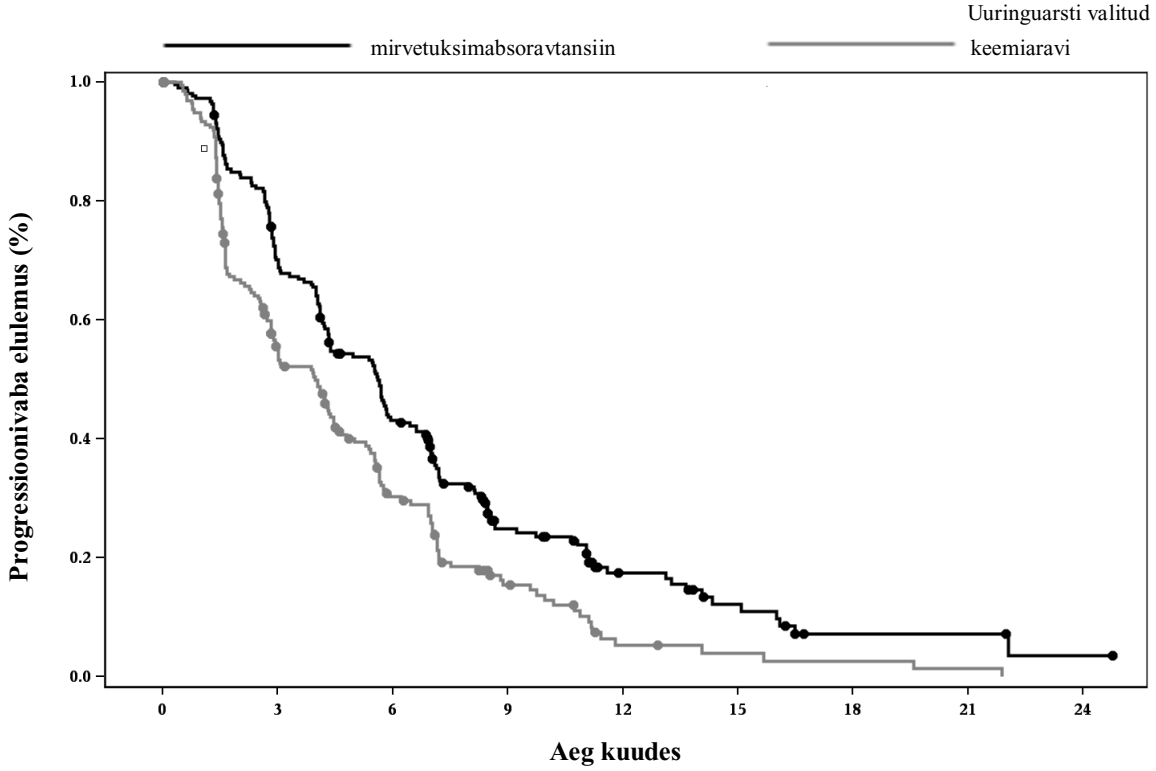
Tabel 5. Uuringu IMGN853-0416 efektiivsustulemused

Efektiivsusnäitaja	**ELAHERE N = 227**	**Uuringuarsti määratud keemiaravi N = 226**
Progressioonivaba elulemus (PFS) uuringuarsti hinnangul		
Juhtude arv (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediaan, kuudes (95% CI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-väärtus	< 0,0001	
Üldine elulemus (OS)		
Juhtude arv (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediaan, kuudes (95% CI)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-väärtus	0,0046*	

Andmete sulgemise kuupäev 06. märts 2023.
* Eelmääratletud efektiivsuse piir = 0,01313, kahepoolne (korrigeeritud registreeritud surmade arvuga 204).

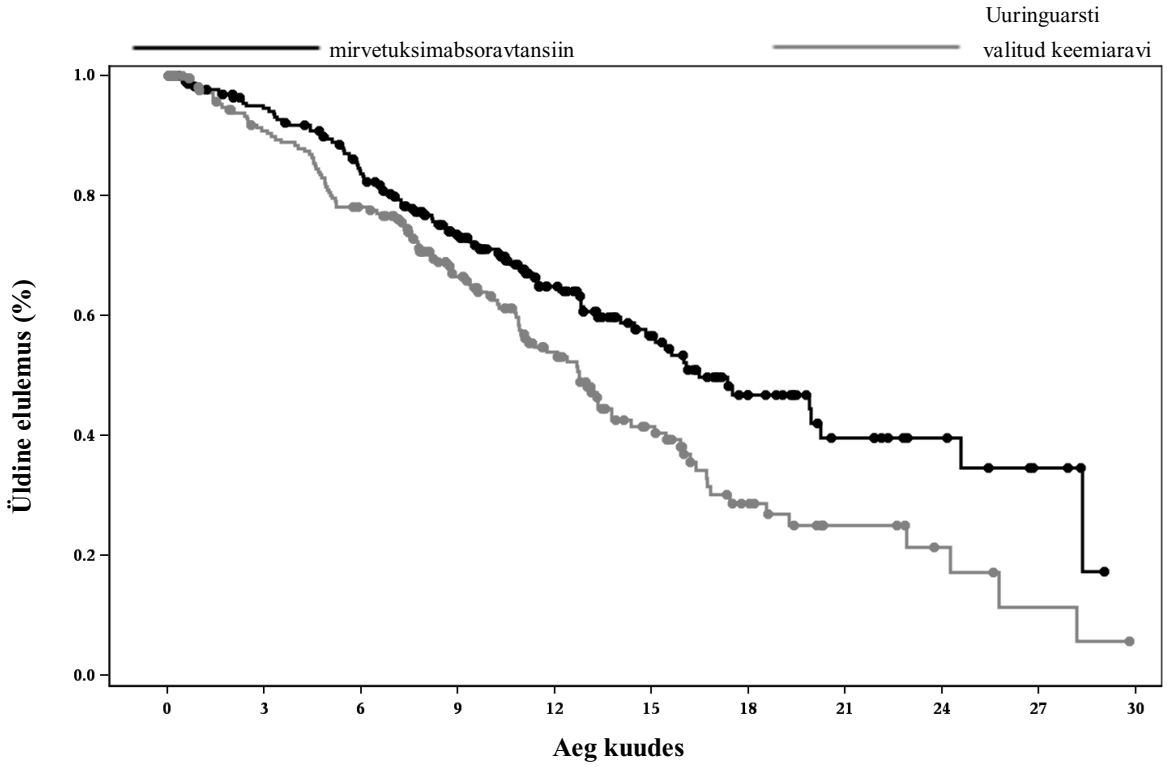
Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse (järelkontrolli kestuse mediaan 11,2 kuud) ja üldise elulemuse (järelkontrolli kestuse mediaan 13,1 kuud) Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonistel 1 ja 2.

Joonis 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühmade kaupa uuringus MIRASOL (ravikavatsusanalüüsi järgi)



	Riskiga patsientide arv								
Mirvetuksimabsoravtansiin	227	151	89	38	18	10	3	3	1
Uuringuarsti valitud keemiaravi	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravirühmade kaupa uuringus MIRASOL (ravikavatsusanalüüsi järgi)



Riskiga patsientide arv											
Mirvetuksimabsoravtansiin	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Uuringuarsti valitud keemiaravi	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Täiendavas kirjeldavas analüüsis järelkontrolli kestuse mediaaniga 20,3 kuud olid üldise elulemuse tulemused esmase analüüsiga kooskõlas.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi (*anti-drug antibodies*, ADA) avastati sageli. Ravimivastaste antikehade mõju farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei täheldatud, kuid andmeid ei ole veel piisavalt.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ELAHERE'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta munasarjakartsinoomi, munajuhakartsinoomi ja peritoneaalkartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetikat iseloomustati pärast patsientidele mirvetuksimabsoravtansiini manustamist annuses 0,161 mg/kg kuni 8,71 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi) (st 0,0268-kordne kuni 1,45-kordne heakskiidetud soovitatav annus 6 mg/kg (kohandatud ideaalse kehakaalu järgi)), välja arvatud juhul, kui on märgitud teisiti.

Tabelis 6 on kokkuvõte mirvetuksimabsoravtansiini, konjugeerimata DM4 ja selle metaboliidi S-metüül-DM4 ekspositsiooni näitajad patsientidele mirvetuksimabsoravtansiini annuse 6 mg/kg manustamise järel pärast esimest tsüklit (3 nädalat). Mirvetuksimabsoravtansiini tippkontsentratsiooni täheldati enne intravenoosse infusiooni lõppu, konjugeerimata DM4 tippkontsentratsiooni täheldati

aga teisel päeval pärast mirvetuksimabsoravtansiini manustamist ning S-metüül-DM4 tippkontsentratsiooni täheldati ligikaudu 3 päeva pärast mirvetuksimabsoravtansiini manustamist. Mirvetuksimabsoravtansiini, DM4 ja S-metüül-DM4 tasakaalukontsentratsioonid saavutati pärast 1 ravitsüklit. Pärast mirvetuksimabsoravtansiini korduvat manustamist oli mirvetuksimabsoravtansiini, DM4 ja S-metüül-DM4 kuhjumine minimaalne.

Tabel 6. Mirvetuksimabsoravtansiini, konjugeerimata DM4 ja S-metüül-DM4 ekspositsiooni näitajad pärast esimest ravitsüklit mirvetuksimabsoravtansiini annusega 6 mg/kg

	Mirvetuksimabsoravtansiin Keskmine (±SD)	**Konjugeerimata DM4 Keskmine (±SD)**	**S-metüül-DM4 Keskmine (±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} = maksimaalne kontsentratsioon, AUC_{tau} = kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala annustamisintervalli (21 päeva) jooksul

Imendumine

Mirvetuksimabsoravtansiini manustatakse intravenoosse infusioonina. Teisi manustamisteid ei ole uuritud.

Jaotumine

Tasakaalukontsentratsioonil oli mirvetuksimabsoravtansiini keskmine (±SD) jaotusruumala 2,63 (±2,98) liitrit. DM4 ja S-metüül-DM4 seonduvus inimese plasmavalkudega *in vitro* oli > 99%.

Biotransformatsioon

Mirvetuksimabsoravtansiini monoklonaalse antikeha teatud osa metaboliseerub eeldatavasti kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks. Konjugeerimata DM4 ja S-metüül-DM4 ainevahetus toimub CYP3A4 vahendusel. Inimese plasmas tuvastati peamiste ringlevate metaboliitidena DM4 ja S-metüül-DM4, mis moodustasid vastavalt ligikaudu 0,4% ja 1,4% mirvetuksimabsoravtansiini AUC-st.

Eritumine

Mirvetuksimabsoravtansiini keskmine (± standardhälve) kogukliirens plasmas oli 18,9 ml/h (±9,8). Mirvetuksimabsoravtansiini keskmine terminaalne poolväärtusaeg pärast esimest annust oli 4,9 päeva. Konjugeerimata DM4 keskmine (± standardhälve) kogukliirens plasmas oli 14,5 (±4,5) ml/h ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 2,8 päeva. S-metüül-DM4 keskmine (± standardhälve) kogukliirens plasmas oli 5,3 (±3,4) l/h ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 5,1 päeva. *In vitro* ja mittekliinilised *in vivo* uuringud näitavad, et DM4 ja S-metüül-DM4 metaboliseerib eelkõige CYP3A4 ning et see eritub biliaarse eritumise teel väljaheitega.

Erirühmad

Vanuse (32...89 aastat), rassi (valgenahalised, mustanahalised või asiaadid), kehakaalu (36...136 kg), kerge maksakahjustuse (üldbilirubiin ≤ ULN ja mis tahes ASAT > ULN või üldbilirubiin > 1...1,5 × ULN ja mis tahes ASAT) ega kerge kuni mõõduka neerukahjustuse (CLcr ≥ 30 ja < 90 ml/min) põhjal ei täheldatud mirvetuksimabsoravtansiini farmakokineetikas olulisi erinevusi. Mirvetuksimabsoravtansiini farmakokineetika mõõduka kuni raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > 1,5 ULN ja mis tahes ASAT) ja raske neerukahjustusega (CLcr 15...30 ml/min) patsientidel on teadmata.

Ravimite koostoimete uuringud

In vitro uuringud

Tsütokroom P450 (CYP) ensüümid. Konjugeerimata DM4 on aegsõltuv CYP3A4 inhibiitor. Konjugeerimata DM4 ja S-metüül-DM4 ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A otsesed inhibiitorid. DM4 ja S-metüül-DM4 ei ole CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 indutseerijad.

Transportvalkude süsteemid. Konjugeerimata DM4 ja S-metüül-DM4 on P-gp substraadid, aga ei ole P-gp inhibiitorid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Jaava makaakidel mirvetuksimabsoravtansiini ühekordse annusega tuvastatud sihtorganid piirdusid nahaga ning luuüdi ja lümfoidkoe rakkude vähenemisega. Korduvate annuste manustamisel Jaava makaakidele ja Hollandi küülikutele täheldati ka silmadega seotud leide, sealhulgas sarvkesta mikrotsüstid, pigmentatsioon, sarvkestaepiteeli nõrgenemine ja degeneratsioon/nekroos. Need leiud sõltusid annuse intensiivsusest (annus ja skeem) ning 3-nädalase manustamisskeemi (kliiniline manustamisskeem) korral täheldati leidusid üldiselt vähem ja need olid paranevad.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole mirvetuksimabsoravtansiiniga ega DM4-ga läbi viidud.

Bakterite pöördmutatsiooni (Amesi) testis ei olnud DM4 ja S-metüül-DM4 mutageensed. DM4 ja S-metüül-DM4 tagajärjel tekkisid polükromaatilistes erütrotsüütides pisituumad.

Mirvetuksimabsoravtansiiniga ei ole läbi viidud loomade reproduktsiooni- ega arengutoksilisuse uuringuid.

Mirvetuksimabsoravtansiini ega DM4-ga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed ELAHERE'i mõju kohta inimese fertiilsusele. Kuid arvestades ELAHERE'i toimemehhanismi, mis põhjustab mikrotuubulite kahjustamist ja kiiresti jagunevate rakkude surma, on ravimiga seotud toimed fertiilsusele võimalikud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape (E260)
Naatriumatsetaat (E262)
Sahharoos
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

ELAHERE on sobimatu naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
5 aastat

Lahjendatud lahus
Kontsentratsioonini 1 mg/ml kuni 2 mg/ml lahjendatud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 15 °C... 25 °C või 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C --- 8 °C ja pärast seda 8 tunni jooksul temperatuuril 15 °C ... 25 °C.

Kui preparaadi lahjendamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastumise riski, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C) püstasendis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 20 ml lahuse kontsentraati ning millel on butüülkummist punnkork, alumiiniumist sulgur ja sügavsinisest polüpropüleenist eemaldatav kattekork.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ELAHERE on tsütotoksiline ravimpreparaat. Järgida tuleb kehtivat erikäsitsemise ja kõrvaldamise korda.

Ettevalmistamine
- Arvutage annus (mg) (patsiendi kohandatud ideaalse kehakaalu järgi), vajalik lahuse kogumaht (ml) ja vajalik ELAHERE'i viaalide arv (vt lõik 4.2). Täisannuseks on vaja kasutada rohkem kui ühte viaali.
- Võtke ELAHERE'i viaalid külmkapist välja ja laske soojeneda toatemperatuurini.
- Kui lahus ja pakend seda võimaldavad, tuleb parenteraalseid ravimpreparaate alati enne manustamist kontrollida nähtavate osakeste ja värvuse muutuse suhtes. ELAHERE on läbipaistev kuni kergelt veiklev värvitu lahus.
- Kui täheldate lahuse värvuse muutusi või hägusust või selles leidub võõrosakesi, ei tohi ravimit kasutada. Enne ELAHERE'i väljaarvutatud annuse viaalist väljatõmbamist edasiseks lahjendamiseks keerutage kergelt ja kontrollige iga viaali. Ärge viaali loksutage.
- Aseptilist tehnikat kasutades tõmmake väljaarvutatud ELAHERE'i annus edasiseks lahjendamiseks viaalist välja.
- ELAHERE ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ühekordseks annuseks. Viaali jäänud kasutamata lahus tuleb ära visata.

Lahjendamine
- Enne manustamist tuleb ELAHERE lahjendada 5% glükoosilahusega kuni lõpliku kontsentratsioonini 1 mg/ml kuni 2 mg/ml.
- ELAHERE on sobimatu naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. ELAHERE'i ei tohi segada ühegi muu ravimi ega intravenoosselt manustatava vedelikuga.
- Tehke kindlaks 5% glükoosilahuse maht, mis on vajalik lahjendatud toimeaine lõppkontsentratsiooni saavutamiseks. Tõmmake eeltäidetud 5% glükoosilahuse mahutist liigne maht välja või lisage 5% glükoosilahuse väljaarvutatud maht steriilsesse tühja infusioonilahuse mahutisse. Seejärel lisage infusioonilahuse mahutisse väljaarvutatud annuse kogus ELAHERE'i.

- Segage lahjendatud lahust õrnalt, keerates infusioonilahuse mahutit aeglaselt mitu korda, et tagada ühtlane segunemine. Ärge loksutage ega raputage.
- Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, säilitage lahust lõigus 6.3 toodud juhiste järgi. Kui infusioonilahust on hoitud külmkapis, tuleb lahusemahutil enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb lahjendatud infusioonilahus manustada 8 tunni jooksul (sh infusiooniks kuluv aeg).
- Ettevalmistatud infusioonilahusel ei tohi lasta külmuda.

Manustamine
- Enne manustamist kontrollige ELAHERE'i infusioonimahutit visuaalselt nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes.
- Enne ELAHERE'i manustamist manustage premedikatsiooniks ette nähtud ravimid (vt lõik 4.2).
- Manustage ELAHERE'i ainult intravenoosse infusioonina, kasutades 0,2 või 0,22 µm polüeetersulfoonist (PES) sisefiltriga infusioonisüsteemi. Ärge kasutage selle asemel muudest materjalidest membraani.
- Vältida tuleb selliste manustamisvahendite kasutamist, mis sisaldavad di-(2-etüülheksüül)ftalaati (DEHP).
- Manustage esimene annus intravenoosse infusioonina kiirusega 1 mg/min. Kui infusioon kiirusega 1 mg/min on 30 minuti pärast hästi talutav, võib infusioonikiirust suurendada väärtuseni 3 mg/min. Kui infusioon kiirusega 3 mg/min on 30 minuti pärast hästi talutav, võib infusioonikiirust suurendada väärtuseni 5 mg/min.
- Kui seoses eelmise annusega infusiooniga seotud reaktsioone ei tekkinud, tuleb järgmisi infusioone alustada maksimaalse talutava kiirusega, mida võib talutavuse järgi suurendada kuni maksimaalse infusioonikiiruseni 5 mg/min.
- Täisannuse manustamise tagamiseks loputage infusioonisüsteemi pärast infusiooni 5% glükoosilahusega. Ärge kasutage loputamiseks mingeid muid intravenoosselt manustatavaid vedelikke.

Kõrvaldamine
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1866/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straβe 65
Biberach An Der Riβ, Baden-Württemberg, 88397, Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ELAHERE 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
mirvetuximabum soravtansinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 5 mg mirvetuksimabsoravtansiini. Üks viaal sisaldab 100 mg mirvetuksimabsoravtansiini 20 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape (E260), naatriumatsetaat (E262), sahharoos, polüsorbaat 20 (E432), süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
100 mg/20 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne, lahjendatuna.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline
Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1866/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ELAHERE 5 mg/ml steriilne kontsentraat
mirvetuximabum soravtansinum
i.v., lahjendatuna

2. MANUSTAMISVIIS

i.v., lahjendatuna

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/20 ml

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

ELAHERE 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

mirvetuksimabsoravtansiin (*mirvetuximabum soravtansinum*)

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ELAHERE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ELAHERE'i manustamist
3. Kuidas ELAHERE'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ELAHERE'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ELAHERE ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on ELAHERE
ELAHERE on vähiravim, mis sisaldab toimeainena mirvetuksimabsoravtansiini.

ELAHERE'i kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on munasarjavähk, munajuhavähk (munajuha on üks kahest pikast, peenest, munasarju emakaga ühendavast juhast) või primaarne peritoneaalvähk (kõhuseina küljes olevas kelmes tekkiv vähk, mis haarab kõhuõõne elundeid ja ei ole sinna levinud teistest kehapiirkondadest). Seda kasutatakse patsientidel, kelle vähirakkude pinnal on valk folaaadiretseptor alfa (FRα) ja kes ei ole allunud või enam ei allu plaatinapõhisele keemiaravile ja kes on juba saanud ühte kuni kolme varasemat ravi.

Kuidas ELAHERE toimib
ELAHERE'is sisalduv toimeaine mirvetuksimabsoravtansiin sisaldab monoklonaalset antikeha, mis on seotud vähiravimiga. Monoklonaalne antikeha on valk, mis tunneb vähirakkudel ära valgu FRα ja kinnitub sellele. Seejärel siseneb mirvetuksimabsoravtansiin vähirakku ja vabastab vähiravimi DM4. DM4 peatab vähirakkude normaalse kasvu. See aitab vähirakke hävitada ja peatada haiguse levikut.

Arst veendub, kas teile on tehtud uuring, mis kinnitab, et te sobite saama ELAHERE'i. See uuring tehakse teie kasvajast võetud koega. Kui arhiivis on varasemast operatsioonist või biopsiast jäänud hoiule teie kasvajakude, võidakse uuringuks kasutada seda kudet. Kui varasemast jäänud kudet uurimiseks ei ole, võetakse biopsiaga kasvajast proov.

Kui teil on küsimusi ELAHERE'i toime kohta või selle kohta, miks see ravim on teile välja kirjutatud, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne ELAHERE'i manustamist

ELAHERE'i ei tohi teile manustada

- kui olete mirvetuksimabsoravtansiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ELAHERE'i manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega
- kui teil on nägemis- või silmaprobleeme, mis vajavad pidevat ravi või jälgimist;
- kui teil on käte ja jalgade närvikahjustus; sümptomid võivad olla tuimus, kirvendus või nõrkus;
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda. ELAHERE'i kasutamine raseduse ajal võib kahjustada sündimata last.

Kui teil tekib ravi ajal mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest (vt lõik 4), **pöörduge erakorralise abi saamiseks kiiresti arsti poole**.

- ***Silmaprobleemid.*** ELAHERE võib põhjustada raskeid silmaprobleeme, nagu nägemisnõrkus, sarvkesta (silma ees olev läbipaistev kiht) kahjustus (keratopaatia), silmade kuivus, silmade ebatavaline valgustundlikkus (fotofoobia) või silmavalu. Enne ravi alustamist tuleb teil käia silmaarsti vastuvõtul. On tähtis, et teataksite enne iga ravitsükli algust kõigist uutest või süvenenud silmaprobleemidest. Soovitatav on kasutada ravi ajal silmade niisutamiseks silmatilku. Kui teil tekib teatavaid silmadega seotud kõrvaltoimeid, võib arst soovitada teil kasutada täiendavaid, kortikosteroide sisaldavaid silmatilku. Ravi ajal ELAHERE'iga ei tohi kasutada kontaktläätsi, välja arvatud tervishoiutöötaja soovitusel. Lisateavet vt lõik 3, „Silmade hooldus".
- ***Põletik kopsudes.*** ELAHERE'iga ravitud patsientidel võib tekkida raske eluohtlik kopsude armistumine (interstitsiaalne kopsupõletik), sealhulgas põletik kopsudes. Arst jälgib teid kopsupõletiku nähtude suhtes. Öelge oma arstile, kui teil tekib köha, vilistav hingamine, valu rindkeres või hingamisraskus.
- ***Käte ja jalgade närvikahjustus.*** ELAHERE'iga ravimise ajal võib tekkida käte ja jalgade närvikahjustus, mis võib olla tõsine ja raske. Arst jälgib teid närvikahjustuse nähtude suhtes. Öelge oma arstile, kui teil tekivad kätes või jalgades närvikahjustuse sümptomid, nagu tuimus, kipitus- või torkimistunne (paresteesia), kõrvetustunne, valu, lihasnõrkus ja moonutatud puutetundlikkus (düsesteesia).
- ***Infusiooniga seotud reaktsioonid.*** ELAHERE'i kasutamisel on tekkinud infusiooniga seotud reaktsioone. Nende reaktsioonide riski vähendamiseks annab arst teile ravimeid, vt „Ravimid, mida antakse enne infusiooni" lõigus 3. Raske reaktsiooni korral peatab arst kohe infusiooni ja te saate toetavat ravi.

Kui teil tekib ükskõik milline ülalloetletud tõsistest kõrvaltoimetest, võib arst ravi katkestada või annust vähendada, kuni sümptomid on möödunud. Tõsisematel juhtudel lõpetatakse ravi püsivalt.

Lapsed ja noorukid
Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja alla 18 aasta vanustele noorukitele, sest seda ei ole sellel rühmal uuritud.

Muud ravimid ja ELAHERE
Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas retsepti- ja käsimüügiravimid, vitamiinid ja taimsed toidulisandid. See on vajalik, sest mõned ravimid võivad mõjutada ELAHERE'i toimet. Samuti võib ELAHERE mõjutada teiste ravimite toimet.

Järgmised ravimid võivad suurendada ELAHERE'i kõrvaltoimete tekkimise riski, suurendades ELAHERE'i sisaldust veres. Need ravimid on:
- tseritiniib (vähiravim mitteväikerakk-kopsuvähi raviks);
- klaritromütsiin (antibiootikum bakternakkuste raviks);
- kobitsistaat, ritonaviir (viirusvastased ravimid HIV/AIDSi raviks);
- idelalisiib (vähiravim teatud verevähkide raviks);

- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool (seenevastased ravimid, mida kasutatakse seennakkuste raviks);
- nefasodoon (antidepressant);
- telitromütsiin (antibiootikum keskkonnatekkelise kopsupõletiku raviks).

Rasestumisvastased vahendid
Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 7 kuud pärast ELAHERE'i viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus
ELAHERE'i kasutamine raseduse ajal võib olla lootele kahjulik, sest see sisaldab ühendit, mis võib kahjustada geene ja kiiresti kasvavaid rakke. Seetõttu ei ole ELAHERE'i kasutamine soovitatav raseduse ajal. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui rasestute ravi ajal ELAHERE'iga või 7 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, öelge seda kohe arstile.

Kui te olete rasestumisvõimeline, tuleb teil enne ELAHERE'iga ravimise alustamist teha rasedustest.

Imetamine
Te ei tohi imetada ravi ajal ja 1 kuu pärast viimast annust. ELAHERE võib erituda rinnapiima.

Viljakus
ELAHERE'iga ei ole viljakuse uuringuid tehtud ja andmed ravimi toime kohta viljakusele puuduvad. Kuid selle ravimi toimeviisi arvestades võib ravimi kasutamine põhjustada viljakusprobleeme.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
ELAHERE võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui teil tekib ähmane nägemine, närvikahjustus, mis põhjustab valu, tuimust või nõrkust käsivartes, labakätes ja -jalgades, väsimus või pearinglus, ärge juhtige autot, ärge kasutage tööriistu ega käsitsege masinaid, kuni need sümptomid on täiesti kadunud.

ELAHERE sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

ELAHERE sisaldab polüsorbaati
Ravim sisaldab 2,11 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas ELAHERE'i manustatakse

ELAHERE'i manustab teile arst või meditsiiniõde, kellel on vähiravimite kasutamise kogemus.

Arst arvutab teie annuse teie kehakaalu põhjal. ELAHERE'i manustatakse teile 2 kuni 4 tunni jooksul infusioonina (tilgutiga) veeni (intravenoosselt) üks kord iga 3 nädala järel (seda nimetatakse 21-päevaseks ravitsükliks). Teie arst otsustab, mitu tsüklit te vajate.

Ravimid, mida antakse enne infusiooni

Ligikaudu 30 minutit enne iga infusiooni annab arst teile järgmisi ravimeid:
- kortikosteroidid (nt deksametasoon), mis aitab põletikku ennetada;
- antihistamiinid (nt difenhüdramiin), mis aitavad allergilisi reaktsioone ennetada;
- palavikuvastane ravim (nt paratsetamool) palaviku alandamiseks.

Kui teil on varem olnud infusiooniga seotud reaktsioone, võidakse teile kortikosteroide anda ka üks päev enne infusiooni.

Arst annab teile enne iga annuse manustamist ja vajadusel hiljem ka ravimit, mis vähendab iiveldust ja oksendamist.

Silmade hooldus
Enne kui alustate ravi ELAHERE'iga, teeb silmaarst **teile silmauuringu**.

- On tähtis, et teataksite enne iga ravitsükli algust oma arstile või silmaarstile kõigist uutest või süvenenud silmaprobleemidest. Kui teil tekivad ravi ajal mõõdukad või rasked silmaprobleemid, võib arst vähendada teie ravi annust, kuni probleemid on leevenenud.

- Kui nähtude või sümptomite järgi paistab, et teie silmaprobleemid süvenevad, võib arst ELAHERE'i annust muuta, ravi katkestada või püsivalt lõpetada.

Kontaktläätsed
- Ravi ajal ELAHERE'iga ärge kandke kontaktläätsi, välja arvatud juhul, kui teie arst või silmaarst annab selleks juhise.

Silmatilgad
- Kogu ELAHERE'iga ravimise ajal soovitatakse teil vajaduse korral kasutada niisutavaid silmatilku.

- Kui teil tekivad silmadega seotud mõõdukad või rasked kõrvaltoimed, võib arst soovitada paikset ravi steroide sisaldavate silmatilkadega.

- Tähtis on, et peaksite kinni arsti antud juhistest selle kohta, millal steroide sisaldavaid silmatilku silma panna, ning et pärast paikseid steroide sisaldavate silmatilkade manustamist peate vähemalt 15 minutit ootama, enne kui võite kasutada niisutavaid silmatilku.

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral
Kui teil tekivad mis tahes kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“, muudab arst ELAHERE'i annust.

Kui teile manustatakse ELAHERE'i rohkem, kui ette nähtud
Kuna infusiooni teeb teile arst või eriväljaõppega meditsiiniõde, on üleannustamine ebatõenäoline. Kui saate ravimit juhuslikult liiga palju, võtab arst sobivaid meetmeid teie jälgimiseks ja määrab toetava ravi.

Kui ELAHERE'i annus jääb vahele
Kui unustate vastuvõtule minna või see jääb vahele, helistage oma arstile või ravikeskusse, et võimalikult kiiresti leppida kokku uus vastuvõtuaeg. Ärge oodake kuni järgmise plaanilise vastuvõtuni. Selleks et ravi oleks võimalikult efektiivne, on väga tähtis annuseid mitte vahele jätta, välja arvatud juhul, kui arst seda soovitab.

Kui te lõpetate ravi ELAHERE'iga
Ärge lõpetage ravi ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Ravi ELAHERE'iga tähendab tavaliselt mitut ravitsüklit. Teile manustatavate infusioonide arv sõltub sellest, kuidas teie vähk ravile reageerib. Seepärast tuleb teil ELAHERE'i saada edasi isegi siis, kui märkate sümptomite paranemist, ning seni, kuni arst otsustab, et ravi ELAHERE'iga tuleb lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi puhul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Kui teil tekib ravi ajal või pärast ravi ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe arstile või meditsiiniõele või pöörduge erakorralise abi saamiseks kiiresti arsti poole.

- ***Silmaprobleemid*** (väga sage – võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st): nähud või sümptomid võivad olla sarvkesta, silma läbipaistva kihi kahjustus (keratopaatia), silmaläätse hägusus (katarakt), ähmane nägemine, valgustundlikkus (fotofoobia), silmavalu ja silmade kuivus.
- ***Põletik kopsudes*** (väga sage – võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st): nähud või sümptomid võivad olla hingamisraskused, köha, hapnikupuudus, mille tagajärjel tekib segasus, rahutus, südame suur löögisagedus, naha sinakus, või kopsukoe armistumine, mis on näha röntgeniülesvõttel.
- ***Käte ja jalgade närvikahjustus*** (väga sage – võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st): närvikahjustuse nähud ja sümptomid võivad olla torkimistunne, kirvendus või põletustunne, valu närvikahjustuse tõttu, lihasnõrkus ja ebameeldiv, ebaharilik puutetundlikkus, eriti kätes või jalgades.
- **Infusiooniga seotud reaktsioonid/ülitundlikkus** (sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10st): infusiooniga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid võivad olla madal vererõhk, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, peavalu, uimasus, hingamisraskused, vilisev hingamine, lööve, õhetus, näo või silmaümbruste paistetus, aevastamine, sügelus, lihase- või liigesevalu.

Muud kõrvaltoimed
Öelge arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kuseteede infektsioon (uriini koguvate ja väljutavate elundite nakkus);
- vere punaliblede (erütrotsüütide) vähesus, mis võib põhjustada väsimust ja nahakahvatust (aneemia);
- vereliistakute (trombotsüütide) vähesus, mis võib põhjustada verejooksude ja verevalumite teket (trombotsütopeenia);
- isutus;
- magneesiumi vähesus veres, mille sümptomid on iiveldus, nõrkus, tõmblused, lihasekrambid või ebakorrapärased südamelöögid (hüpomagneseemia);
- peavalu;
- kõhu paisumine;
- kõhuvalu;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- liigesevalu (artralgia);
- väsimus;
- vereanalüüsides aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja alaniini aminotransferaasi (ALAT) suurenenud aktiivsus veres, mis viitab maksaprobleemidele;

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- nakkustega võitlevate teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) vähesus (neutropeenia);
- kaaliumi vähesus veres, mis võib põhjustada nõrkust, lihasekrampe, kirvendust ja südamerütmihäireid (hüpokaleemia);
- vedelikupuudus;
- uinumisraskused, katkendlik uni ja halb unekvaliteet (unetus);
- maitsehäired (düsgeusia);
- pearinglustunne;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);

- vedeliku kogunemine kõhuõõnde (astsiit);
- haigus maohappe tagasivooluga söögitorru (gastroösofageaalne reflukshaigus);
- suuõõne limaskesta põletik (stomatiit);
- seedehäired (düspepsia);
- vere kõrge bilirubiinisisaldus (hüperbilirubineemia), mis võib põhjustada naha ja silmade kollasust;
- sügelus (*pruritus*);
- lihasevalu (müalgia);
- seljavalu;
- käsivarte, labakäte, jalgade ja labajalgade valu;
- lihasspasmid;
- vereanalüüsides aluselise fosfataasi (ALP) ja gammaglutamüüli transferaasi (GGT) suurenenud aktiivsus veres, mis viitab maksaprobleemidele;
- kehakaalu vähenemine.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ELAHERE'i säilitada

ELAHERE'i säilitavad arst ja apteeker haiglas või kliinikus.

Järgmine teave on tervishoiutöötajatele

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida viaalid külmkapis (2 °C...8 °C) püstasendis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Kui lahjendatud infusioonilahust ei kasutata kohe, säilitage seda kas mitte kauem kui 8 tundi (sh infusiooniks kuluv aeg) toatemperatuuril (15 °C...25 °C) või mitte kauem kui 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) ja pärast seda toatemperatuuril (15 °C... 25 °C) kuni 8 tundi (kaasa arvatud infusiooniaeg).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus on hägune või värvust muutnud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Ravimid, mida te enam ei kasuta, hävitab haigla apteeker. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ELAHERE sisaldab
- Toimeaine on mirvetuksimabsoravtansiin.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape (E260), naatriumatsetaat (E262), sahharoos, polüsorbaat 20 (E432), süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas ELAHERE välja näeb ja pakendi sisu
Ravim on läbipaistev kuni kergelt veiklev värvitu lahus. See on klaasist viaalis, millel on kummist punnkork, alumiiniumist sulgur ja sügavsinine eemaldatav kattekork.

Pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Selle infolehe kuulamiseks või koopia saamiseks <Braille' kirjas>, <suure trükiga> või <helifailina> pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ELAHERE on tsütotoksiline ravimpreparaat. Järgida tuleb kehtivat erikäsitsemise ja kõrvaldamise korda.

Ettevalmistamine

- Arvutage annus (mg) (patsiendi kohandatud ideaalse kehakaalu järgi), vajalik lahuse kogumaht (ml) ja vajalik ELAHERE'i viaalide arv. Täisannuseks on vaja kasutada rohkem kui ühte viaali.
- Võtke ELAHERE'i viaalid külmkapist välja ja laske soojeneda toatemperatuurini.
- Kui lahus ja pakend seda võimaldavad, tuleb parenteraalseid ravimpreparaate alati enne manustamist kontrollida nähtavate osakeste ja värvuse muutuse suhtes. ELAHERE on läbipaistev kuni kergelt veiklev värvitu lahus.
- Kui täheldate lahuse värvuse muutusi või hägusust või selles leidub võõrosakesi, ei tohi ravimit kasutada.
- Enne väljaarvutatud annuse viaalist väljatõmbamist edasiseks lahjendamiseks keerutage kergelt ja kontrollige iga viaali. Ärge viaali loksutage.
- Aseptilist tehnikat kasutades tõmmake väljaarvutatud ELAHERE'i annus edasiseks lahjendamiseks viaalist välja.

- ELAHERE ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordseks annuseks. Viaali jäänud kasutamata lahus tuleb ära visata.

Lahjendamine

- Enne manustamist tuleb ELAHERE lahjendada 5% glükoosilahusega kuni lõpliku kontsentratsioonini 1 mg/ml kuni 2 mg/ml.
- ELAHERE on sobimatu naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. ELAHERE'i ei tohi segada ühegi muu ravimi ega intravenoosselt manustatava vedelikuga.
- Tehke kindlaks 5% glükoosilahuse maht, mis on vajalik lahjendatud toimeaine lõppkontsentratsiooni saavutamiseks. Tõmmake eeltäidetud 5% glükoosilahuse mahutist liigne maht välja või lisage 5% glükoosilahuse väljaarvutatud maht steriilsesse tühja infusioonilahuse mahutisse. Seejärel lisage infusioonilahuse mahutisse väljaarvutatud annuse kogus ELAHERE'i.
- Segage lahjendatud lahust õrnalt, keerates infusioonilahuse mahutit aeglaselt mitu korda, et tagada ühtlane segunemine. Ärge loksutage ega raputage.
- Kontsentratsioonini 1 mg/ml kuni 2 mg/ml lahjendatud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 25 °C või 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja pärast seda 8 tunni jooksul temperatuuril 15 °C kuni 25 °C.
- Kui preparaadi lahjendamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastumise riski, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.
- Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, säilitage lahust ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 6.3 toodud juhiste järgi. Kui infusioonilahust on hoitud külmkapis, tuleb lahusemahutil enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini. Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb lahjendatud infusioonilahus manustada 8 tunni jooksul (sh infusiooniks kuluv aeg).
- Ettevalmistatud infusioonilahusel ei tohi lasta külmuda.

Manustamine

- Enne manustamist kontrollige ELAHERE'i infusioonimahutit visuaalselt nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes.
- Enne ELAHERE'i manustamist manustage premedikatsiooniks ette nähtud ravimid (vt lõik 4.2).
- Manustage ELAHERE'i ainult intravenoosse infusioonina, kasutades 0,2 või 0,22 µm polüeetersulfoonist (PES) sisefiltriga infusioonisüsteemi. Ärge kasutage selle asemel muudest materjalidest membraani.
- Vältida tuleb selliste manustamisvahendite kasutamist, mis sisaldavad di-(2-etüülheksüül)ftalaati (DEHP).
- Manustage esimene annus intravenoosse infusioonina kiirusega 1 mg/min. Kui infusioon kiirusega 1 mg/min on 30 minuti pärast hästi talutav, võib infusioonikiirust suurendada väärtuseni 3 mg/min. Kui infusioon kiirusega 3 mg/min on 30 minuti pärast hästi talutav, võib infusioonikiirust suurendada väärtuseni 5 mg/min.
- Kui seoses eelmise annusega infusiooniga seotud reaktsioone ei tekkinud, tuleb järgmisi infusioone alustada maksimaalse talutava kiirusega, mida võib talutavuse järgi suurendada kuni maksimaalse infusioonikiiruseni 5 mg/min.
- Täisannuse manustamise tagamiseks loputage infusioonisüsteemi pärast infusiooni 5% glükoosilahusega. Ärge kasutage loputamiseks mingeid muid intravenoosselt manustatavaid vedelikke.

Kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.