

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg mirvetuksimab soravtanzina.
Jedna bočica sadrži 100 mg mirvetuksimab soravtanzina u 20 ml.

Mirvetuksimab soravtanzin konjugat je lijeka i protutijela (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) usmjeren na FR α . ADC se sastoji od anti-FR α monoklonskog protutijela podtipa IgG1 proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka i vezom koja se cijepa (engl. *cleavable linker*) (butanska kiselina, 4-(2-piridinilditio)-2-sulfo-1-(2,5-diokso-1-pirolidinil) ester) vezanog na antitubulinski agens, majtanzinoid DM4. Mirvetuksimab soravtanzin sadrži u prosjeku 3,4 visokoaktivnih citotoksičnih (engl. *payload*) molekula DM4 vezanih na anti-FR α protutijelo.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 2,11 mg polisorbata 20 u jednoj bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ELAHERE je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika sa seroznim epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom visokog stupnja, pozitivnim na folatni receptor alfa (FR α) i rezistentnim na platinu, koje su prethodno primile jedan do tri protokola sistemske terapije (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ELAHERE mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Odabir bolesnica

Prikladne bolesnice moraju imati FR α tumorski status definiran kao ≥ 75 % vijabilnih tumorskih stanica s imunohistokemijskim bojenjem membrane umjerenog (2+) i/ili jakog (3+) intenziteta, procijenjen *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom s oznakom CE odgovarajuće

namjene. Ako *in vitro* dijagnostički (IVD) medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, potrebno je koristiti validirani zamjenski test.

Doziranje

Preporučena doza lijeka ELAHERE iznosi 6 mg po kg prilagođene idealne tjelesne težine (PITT) primijenjena kao intravenska infuzija jednom svaka 3 tjedna (21-dnevni ciklus) sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Doziranje na temelju vrijednosti PITT-a smanjuje varijabilnost izloženosti u bolesnici koje su premale ili prekomjerne tjelesne težine.

Ukupna doza lijeka ELAHERE računa se na temelju PITT-a svake bolesnice pomoću sljedeće formule:

ITT žene (idealna tjelesna težina [kg]) = $0,9 \times \text{visina [cm]} - 92$

PITT = ITT [kg] + $0,4 \times (\text{stvarna težina [kg]} - \text{ITT})$

Na primjer, za bolesnicu visine 165 cm i težine 80 kg

najprije se izračuna ITT:	$\text{ITT} = 0,9 \times 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
zatim se izračuna PITT:	$\text{PITT} = 56,5 + 0,4 \times (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedikacija

Premedikacija za sprječavanje reakcija povezanih s infuzijom, mučnine i povraćanja

Prije svake infuzije lijeka ELAHERE potrebno je primijeniti premedikaciju prema tablici 1 radi smanjenja incidencije i težine reakcija povezanih s infuzijom, mučnine i povraćanja.

Tablica 1: Premedikacija prije svake infuzije lijeka ELAHERE

Premedikacija	Put primjene	Primjeri (ili ekvivalent)	Vrijeme primjene prije infuzije lijeka ELAHERE
Kortikosteroid	intravenski	deksametazon 10 mg	najmanje 30 minuta prije infuzije
Antihistaminik	peroralno ili intravenski	difenhidramin od 25 mg do 50 mg	
Antipiretik	peroralno ili intravenski	paracetamol od 325 mg do 650 mg	
Antiemetik	peroralno ili intravenski	antagonist 5-HT ₃ serotonininskog receptora ili odgovarajuća zamjena	prije svake doze i nakon primjene druge premedikacije

U bolesnici koje osjećaju mučninu i/ili povraćaju može se nakon toga razmotriti primjena dodatnih antiemetika prema potrebi.

U bolesnici u kojih se pojavi reakcija povezana s infuzijom ≥ 2 . stupnja, potrebno je razmotriti dodatnu premedikaciju deksametazonom od 8 mg dva puta dnevno (ili ekvivalentom) dan prije primjene lijeka ELAHERE.

Oftalmološki pregled i premedikacija

Oftalmološki pregled: Oftalmološki pregled, uključujući vidnu oštrinu i pregled procjepnom svjetiljkom, treba provesti prije početka liječenja lijekom ELAHERE, a ako se bolesnici pojave neki novi očni simptomi ili se postojeći pogoršaju, onda i prije sljedeće doze. U bolesnici s očnim

nuspojavama ≥ 2 . stupnja, potrebno je provesti dodatni oftalmološki pregled najmanje svaki drugi ciklus i prema kliničkoj indikaciji do smanjenja nuspojave ili povratka na početno stanje.

Oftalmički topikalni steroidi: Bolesnicama u kojih se na pregledu procjepnom svjetiljkom ustanove znakovi nuspojave na rožnici ≥ 2 . stupnja (keratopatija), preporučuje se sekundarna profilaksa oftalmičkim topikalnim steroidima u sljedećim ciklusima liječenja lijekom ELAHERE, osim ako oftalmolog u bolesnice utvrdi da rizici nadmašuju korist od takve terapije.

- Bolesnice treba uputiti da na dan infuzije i sljedećih 7 dana svakog budućeg ciklusa primanja lijeka ELAHERE primijene kapi za oči sa steroidima (vidjeti tablicu 3).
- Treba im savjetovati da nakon primjene oftalmičkog topikalnog steroida pričekaju najmanje 15 minuta prije nego što će ukapati kapi za vlaženje oka.

Tijekom liječenja oftalmičkim topikalnim steroidima potrebno je redovito mjeriti intraokularni tlak i provoditi pregled procjepnom svjetiljkom.

Kapi za vlaženje oka: Preporučuje se uputiti bolesnice da primjenjuju kapi za vlaženje oka tijekom čitavog liječenja lijekom ELAHERE.

Prilagodbe doze

Prije početka svakog ciklusa bolesnicama treba savjetovati da o svakom novom simptomu ili o pogoršanju onih postojećih obavijeste nadležnog liječnika ili stručnu osobu.

U bolesnica koje razviju novi ili im se pogorša postojeći simptom, potrebno je provesti oftalmološki pregled prije primjene doze. Nadležni liječnik treba prije primjene doze pregledati nalaz oftalmološkog pregleda i bolesnici odrediti dozu lijeka ELAHERE na temelju rezultata za ono oko koje je jače zahvaćeno nuspojavama.

Smanjenja i prilagodbe doze zbog nuspojava prikazane su u tablicama 2 i 3. Raspored primjene treba održavati na 3-tjednom razmaku između doza.

Tablica 2: Raspored smanjenja doze

	Razine doza lijeka ELAHERE
Početna doza	6 mg/kg PITT
Prvo smanjenje doze	5 mg/kg PITT
Drugo smanjenje doze	4 mg/kg PITT*

* U bolesnica koje ne mogu podnositi 4 mg/kg PITT, primjenu je potrebno trajno obustaviti.

Tablica 3: Prilagodbe doze zbog nuspojava

Nuspojava	Težina nuspojave*	Prilagodba doze
Keratitis/keratopatija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	nekonfluentan površinski keratitis / keratopatija	Pratiti
	konfluentan površinski keratitis / keratopatija, defekt epitela rožnice ili smanjenje najbolje korigirane vidne oštine za 3 retka ili više	Primjenu je potrebno obustaviti sve dok se ne poboljša na nekonfluentni površinski keratitis / keratopatiju ili bolje, ili povuče, a zatim nastaviti istom razinom doze. Razmotriti smanjenje doze u bolesnika s rekurentnim konfluentnim keratitisom / keratopatijom unatoč najboljoj potpornoj skrbi ili u onih kojima očna toksičnost traje dulje od 14 dana.
	ulkus rožnice ili opacitet strome ili najbolja korigirana vidna oštrina na daljinu od 6/60 ili lošija	Primjenu je potrebno obustaviti sve dok se ne poboljša na nekonfluentni površinski keratitis / keratopatiju ili bolje, ili povuče, a zatim smanjiti dozu za jednu razinu.
	perforacija rožnice	Trajno prekinuti primjenu.
Pneumonitis (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	1. stupnja	Pratiti
	2. stupnja	Primjenu je potrebno obustaviti sve dok ne bude 1. stupnja ili manje, zatim zadržati istu razinu doze ili razmotriti smanjenje doze ako se ponovno pojavio, traje dulje od 28 dana, ili u skladu s odlukom liječnika.
	3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu.
Periferna neuropatija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	2. stupnja	Primjenu je potrebno obustaviti sve dok ne bude 1. stupnja ili manje, a zatim smanjiti dozu za jednu razinu.
	3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu.
Reakcije povezane s infuzijom / preosjetljivost (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	1. stupnja	Zadržati istu brzinu infuzije.
	2. stupnja	- Privremeno prekinuti infuziju i primijeniti potporno liječenje. - Nakon oporavka od simptoma, nastaviti infuziju brzinom 50 % manjom od prethodne, a ako se ne pojave drugi simptomi, povećati brzinu kako je prikladno do završetka infuzije. - Za buduće cikluse primijeniti dodatnu premedikaciju oralnim deksametazonom od 8 mg (ili lokalnim ekvivalentom) dva puta dnevno na dan prije infuzije.

Nuspojava	Težina nuspojave*	Prilagodba doze
	3. ili 4. stupnja	- Odmah zaustaviti infuziju i primijeniti potpuno liječenje. - Upozoriti bolesnicu da potraži hitnu liječničku pomoć i odmah obavijesti liječnika ako se nakon odlaska s mjesta primjene infuzije opet pojave simptomi povezani s infuzijom. - Trajno prekinuti primjenu.
Hematološke (vidjeti dio 4.8)	3. ili 4. stupnja	Primjenu je potrebno obustaviti sve dok ne bude 1. stupnja ili manje, a zatim nastaviti s dozom smanjenom za jednu razinu.
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. stupnja	Primjenu je potrebno obustaviti sve dok ne bude 1. stupnja ili manje, a zatim nastaviti s dozom smanjenom za jednu razinu.
	4. stupnja	Trajno prekinuti primjenu.

*: Ako nije navedeno drugačije, prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzija 5.0.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka ELAHERE za liječenje epitelnog raka jajnika, jajovoda ili primarnog peritonealnog raka u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Nema preporuke za prilagodbu doze lijeka ELAHERE u bolesnica u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nema preporuke za prilagodbu doze lijeka ELAHERE u bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CLcr] od 30 do < 90 ml/min). Lijek ELAHERE nije procijenjen u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr od 15 do < 30 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega, pa se potencijalna potreba za prilagodbom doze u ovih bolesnica ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema preporuke za prilagodbu doze lijeka ELAHERE u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ gornje granice normale [GGN] i aspartat aminotransferaza [AST] $>$ GGN ili ukupni bilirubin od > 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) (vidjeti dio 5.2).

Primjenu lijeka ELAHERE treba izbjegavati u bolesnica s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 1,5$ GGN uz bilo koju vrijednost AST-a).

Način primjene

ELAHERE se primjenjuje intravenskom infuzijom pri brzini od 1 mg/min. Ako se dobro podnosi nakon 30 minuta, brzinu infuzije može se povećati na 3 mg/min. Ako se nakon 30 minuta dobro podnosi pri brzini od 3 mg/min, brzinu infuzije može se povećati na 5 mg/min.

Za inkompatibilnosti vidjeti dio 6.2.

ELAHERE je potrebno razrijediti 5 %-tnom otopinom glukoze za intravensku infuziju. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

ELAHERE se smije primjenjivati samo kao intravenska infuzija, i to kroz polietersulfonski (PES) linijski filter veličine pora od 0,2 ili 0,22 µm (posebne postupke rukovanja i zbrinjavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.6).

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži citotoksičnu komponentu koja je kovalentno vezana na monoklonsko protutijelo (posebne postupke rukovanja i zbrinjavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Poremećaji oka

Mirvetuksimab soravtanzin može uzrokovati teške očne nuspojave, uključujući narušen vid (najčešće zamagljen vid), keratopatiju (poremećaji rožnice), suho oko, fotofobiju i bol u oku (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

Prije početka primjene mirvetuksimab soravtanzina bolesnice treba uputiti specijalistu oftalmologu na oftalmološki pregled.

Prije početka svakog ciklusa bolesnicama treba savjetovati da o svakom novom očnom simptomu ili o pogoršanju postojećih obavijeste nadležnog liječnika ili stručnu osobu.

Ako se razviju očni simptomi, potrebno je provesti oftalmološki pregled, analizirati dobiveni nalaz, a zatim se dozu mirvetuksimab soravtanzina može bolesnici prilagoditi na temelju težine nalaza (vidjeti dio 4.2).

Tijekom liječenja mirvetuksimab soravtanzinom preporučuje se primjena kapi za vlaženje oka. U bolesnica koje razviju nuspojave rožnice ≥ 2 . stupnja, preporučuje se primjena oftalmičkih topikalnih steroida u svakom budućem ciklusu liječenja mirvetuksimab soravtanzinom (vidjeti dio 4.2).

Liječnici moraju pratiti bolesnice zbog toksičnosti za oko, i na temelju težine i perzistencije očnih nuspojava privremeno obustaviti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti primjenu mirvetuksimab soravtanzina (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicama treba savjetovati da izbjegavaju nošenje kontaktnih leća tijekom liječenja mirvetuksimab soravtanzinom, osim ako je to u skladu s uputom liječnika.

Pneumonitis

U bolesnica liječenih mirvetuksimab soravtanzinom može se pojaviti teška, za život opasna ili smrtonosna intersticijska bolest pluća (IBP), uključujući pneumonitis (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice je potrebno pratiti zbog plućnih znakova i simptoma pneumonitisa koji mogu uključivati hipoksiju, kašalj, dispneju ili intersticijske infiltrate na radiološkim pretragama. Odgovarajućim pretragama treba isključiti infektivne, neoplastične i druge uzroke tih simptoma.

Liječenje mirvetuksimab soravtanzinom treba obustaviti u bolesnica koje razviju perzistentan ili rekurentni pneumonitis 2. stupnja sve dok se simptomi ne smanje na ≤ 1 . stupnja te razmotriti smanjenje doze. Liječenje mirvetuksimab soravtanzinom treba trajno prekinuti u svih bolesnica s pneumonitisom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2). U bolesnica koje su asimptomatske, primjena doza mirvetuksimab soravtanzina može se nastaviti uz pomno praćenje.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija pojavila se uz primjenu mirvetuksimab soravtanzina, uključujući nuspojave ≥ 3 . stupnja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice je potrebno pratiti zbog pojave znakova i simptoma neuropatije, kao što su parestezija, trnci ili osjećaj žarenja, neuropatska bol, mišićna slabost ili dizestezija. U bolesnica u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi periferne neuropatije, primjenu mirvetuksimab soravtanzina treba privremeno obustaviti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti na temelju težine periferne neuropatije (vidjeti dio 4.2).

Embriofetalna toksičnost

Na temelju njegova mehanizma djelovanja, mirvetuksimab soravtanzin može naštetiti embriofetalnom razvoju ako se primjenjuje trudnim bolesnicama jer sadrži genotoksičan spoj (DM4) i utječe na stanice koje se brzo dijele.

Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja mirvetuksimab soravtanzinom i još 7 mjeseci nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,11 mg polisorbata 20 u jednoj bočici.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S lijekom ELAHERE nisu provedena klinička ispitivanja interakcija.

DM4 je supstrat CYP3A4. Istodobna primjena lijeka ELAHERE s jakim inhibitorima CYP3A4 može povećati izloženost nekonjugiranom DM4 (vidjeti dio 5.2), što može povećati rizik od nuspojava lijeka ELAHERE (vidjeti dio 4.8). Ako se istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ceritinib, klaritromicin, kobicistat, idelalisib, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, ritonavir, telitromicin, vorikonazol) ne može izbjeći, bolesnice je potrebno pomno pratiti zbog mogućih nuspojava. Jaki induktori CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin) mogu smanjiti izloženost nekonjugiranom DM4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

U bolesnica reproduktivne dobi potrebno je potvrditi stanje u pogledu trudnoće prije početka liječenja mirvetuksimab soravtanzinom.

Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja mirvetuksimab soravtanzinom i još 7 mjeseci nakon zadnje doze.

Trudnoća

Na temelju njegova mehanizma djelovanja, mirvetuksimab soravtanzin može naštetiti embriofetalnom razvoju ako se primjenjuje trudnim bolesnicama jer sadrži genotoksičan spoj (DM4) i utječe na stanice koje se brzo dijele (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3). Poznato je da ljudski imunoglobulin G (IgG) prolazi kroz placentalnu barijeru; stoga mirvetuksimab soravtanzin ima potencijal prijenosa s trudne bolesnice na fetus u razvoju. Nisu dostupni podaci dobiveni u ljudi o primjeni mirvetuksimab soravtanzina u trudnih bolesnica, kako bi se saznalo o riziku povezanom s lijekom. S mirvetuksimab soravtanzinom nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti na životinjama.

Budući da se primjena lijeka ELAHERE ne preporučuje trudnim bolesnicama, ako su bolesnice zatrudnjele ili žele zatrudnjeti treba ih upoznati s mogućim rizicima za fetus. Bolesnice koje zatrudne moraju se odmah obratiti svom liječniku. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom ELAHERE ili unutar 7 mjeseci od zadnje primljene doze, preporučuje se pomno praćenje.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se mirvetuksimab soravtanzin / metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče jer je poznato da ljudski imunoglobulin G (IgG) prelazi u majčino mlijeko. Bolesnica ne smije dojiti tijekom liječenja lijekom ELAHERE i još jedan mjesec nakon zadnje doze.

Plodnost

S mirvetuksimab soravtanzinom ili DM4 nisu provedena ispitivanja plodnosti. Nema podataka o učinku lijeka ELAHERE na ljudsku plodnost. Međutim, s obzirom na to da mehanizam djelovanja lijeka ELAHERE dovodi do razaranja mikrotubula i smrti stanica koje se brzo dijele, postoji mogućnost učinaka na plodnost povezanih s lijekom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ELAHERE umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnice imaju smetnje vida, perifernu neuropatiju, osjećaju umor ili omaglicu tijekom liječenja mirvetuksimab soravtanzinom, treba ih upozoriti da ne upravljaju vozilima ili strojevima dok se ne potvrdi da su simptomi potpuno nestali.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene mirvetuksimab soravtanzina bile su zamagljen vid (43 %), mučnina (41 %), proljev (39 %), umor (35 %), bol u abdomenu (30 %), keratopatija (29 %), suho oko (27 %), konstipacija (26 %), povraćanje (23 %), smanjeni apetit (22 %), periferna neuropatija (20 %), glavobolja (19 %), astenija (18 %), povišena vrijednost AST-a (16 %) i artralgija (16 %).

Najčešće zabilježene ozbiljne nuspojave bile su pneumonitis (4 %), opstrukcija tankog crijeva (3 %), opstrukcija crijeva (3 %), pleuralni izljev (2 %), bol u abdomenu (2 %), dehidracija (1 %), konstipacija (1 %), mučnina (1 %), ascites (1 %) i trombocitopenija (< 1 %).

Nuspojave koje su najčešće dovele do smanjenja doze ili odgode primjene doze bile su zamagljen vid (17 %), keratopatija (10 %), suho oko (5 %), neutropenija (5 %), keratitis (4 %), katarakta (3 %), smanjena vidna oštrina (3 %), trombocitopenija (3 %), periferna neuropatija (3 %) i pneumonitis (3 %).

Do trajnog prestanka primjene zbog nuspojava došlo je u 12 % bolesnica koje su primale mirvetuksimab soravtanzin, najčešće zbog poremećaja probavnog sustava (4 %), poremećaja dišnog

sustava, prsišta i sredoprjsa (3 %), poremećaja krvi i limfnog sustava (1 %), poremećaja živčanog sustava (1 %) i poremećaja oka (1 %).

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava temelji se na objedinjenim podacima iz 4 klinička ispitivanja koja su uključila 682 bolesnice s epitelni rak jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom (zajednički nazvani „epitelni rak jajnika“ (engl. *Epithelial Ovarian Cancer*, EOC)) liječene mirvetuksimab soravtaninom od 6 mg/kg PITT primijenjenim jednom svaka 3 tjedna. Medijan trajanja liječenja mirvetuksimab soravtaninom iznosio je 19,1 tjedan (raspon: od 3 do 132 tjedna).

Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima temelji se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka za koje je, nakon temeljite procjene, uzročno-posljedična povezanost lijeka i štetnog događaja barem razumna mogućnost.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine po učestalosti, gdje je relevantno, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Tablični popis nuspojava svih stupnjeva u bolesnica liječenih mirvetuksimab soravtaninom u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija mokraćnog sustava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija, trombocitopenija
	često	neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen apetit, hipomagnezemija
	često	hipokalijemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	periferna neuropatija ¹ , glavobolja
	često	disgeuzija, omaglica
Poremećaji oka	vrlo često	keratopatija ² , katarakta ³ , događaj zamagljenog vida ⁴ , fotofobija, bol u oku, suho oko ⁵
	često	nelagoda u oku ⁶
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsa	vrlo često	pneumonitis ⁷ , dispneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev, bol u abdomenu ⁸ , konstipacija, distenzija abdomena, povraćanje, mučnina
	često	ascites, gastroezofagealna refluksna bolest, stomatitis, dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija
	često	mijalgija, bol u leđima, bol u udovima, mišićni grčevi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
	često	pireksija
Pretrage	vrlo često	povišena aspartat aminotransferaza, povišena alanin aminotransferaza
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamil transferaza, smanjena tjelesna težina

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	često	reakcije povezane s infuzijom / preosjetljivost ⁹

¹ Periferna neuropatija kao grupni pojam uključuje hipoesteziju, perifernu neuropatiju, neurotoksičnost, paresteziju, perifernu motoričku neuropatiju, perifernu senzoričko-motoričku neuropatiju, perifernu senzoričku neuropatiju i polineuropatiju (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“).

² Keratopatija kao grupni pojam uključuje cistu rožnice, depozite u rožnici, poremećaj rožnice, mikrociste epitela rožnice, defekt epitela rožnice, eroziju rožnice, opacitet rožnice, pigmentaciju rožnice, keratitis, intersticijski keratitis, keratopatiju, nedostatak limbalnih matičnih stanica i točkasti keratitis (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“).

³ Katarakta kao grupni pojam uključuje kataraktu, kortikalnu kataraktu i nuklearnu kataraktu (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“).

⁴ Događaj zamagljenog vida kao grupni pojam uključuje poremećaj akomodacije, diplopiju, hipermetropiju, prezbiopiju, poremećaj refrakcije, zamagljen vid, narušen vid, smanjenu vidnu oštrinu i plutajuće čestice u staklovinu (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“).

⁵ Suho oko kao grupni pojam uključuje suho oko i smanjeno stvaranje suza (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“).

⁶ Nelagoda u oku kao grupni pojam uključuje nadražaj oka, pruritus oka, osjećaj stranog tijela u oku i nelagodu u oku (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“).

⁷ Pneumonitis kao grupni pojam uključuje intersticijsku bolest pluća, organizirajuću pneumoniju, pneumonitis, plućnu fibrozu i respiratorno zatajenje (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“).

⁸ Bol u abdomenu kao grupni pojam uključuje nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem abdomenu i bol u gornjem abdomenu.

⁹ Reakcije povezane s infuzijom / preosjetljivost kao grupni pojam uključuju standardizirani MedDRA pojam preosjetljivost u užem značenju i navale crvenila, eritem, eritem vjeđe.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji oka

Očne nuspojave (grupni pojam) zabilježene su u 59 % bolesnica s EOC-om liječenih mirvetuksimab soravtanzinom. Od njih je 11 % imalo očne nuspojave 3. stupnja, a < 1 % događaje 4. stupnja. Najčešće očne nuspojave ≥ 3. stupnja bile su zamagljen vid i keratopatija (obje u 5 % bolesnica, grupni pojmovi) i katarakta (4 %).

Medijan vremena do početka prve očne nuspojave iznosio je 5,1 tjedan (raspon: od 0,1 do 68,6). Od bolesnica s očnim nuspojavama, u 53 % zabilježen je potpuno povlačenje (0. stupanj), dok je u 38 % došlo do djelomičnog poboljšanja (definirano kao smanjenje težine za jedan ili više stupnjeva u odnosu na najgori stupanj). Na posljednjem je pregledu 0,3 % (2/682) bolesnica imalo očne nuspojave ≥ 3. stupnja (1 bolesnica smanjenu vidnu oštrinu 3. stupnja, a 1 kataraktu 4. stupnja).

Očne nuspojave dovele su do odgode primjene doze u 24 % bolesnica i smanjenja doze u 15 % bolesnica. Očne nuspojave dovele su do trajnog prestanka primjene mirvetuksimab soravtanzina u 1 % bolesnica.

Pneumonitis

Pneumonitis (grupni pojam) zabilježen je u 10 % bolesnica s EOC-om liječenih mirvetuksimab soravtanzinom, uključujući 0,9 % (6/682) bolesnica s događajem 3. stupnja i 0,2 % (1/682) bolesnica s događajem 4. stupnja. Dvije bolesnice (0,3 %) umrle su zbog respiratornog zatajenja. Jedna je bolesnica (0,2 %) umrla zbog respiratornog zatajenja u sklopu pneumonitisa 1. stupnja i plućnih metastaza potvrđenih obdukcijom. Jedna je bolesnica (0,2 %) umrla zbog respiratornog zatajenja nepoznate etiologije bez istodobnog pneumonitisa.

Medijan vremena do početka pneumonitisa iznosio je 18,1 tjedan (raspon: od 1,6 do 97,0). Pneumonitis je za posljedicu imao odgodu primjene doze mirvetuksimab soravtanzina u 3 %, smanjenja doze u 1 % i trajni prestanak primjene u 3 % bolesnica.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija (grupni pojam) zabilježena je u 36 % bolesnica s EOC-om liječenih mirvetuksimab soravtanzinom u kliničkim ispitivanjima; 3 % bolesnica imalo je perifernu neuropatiju 3. stupnja.

Medijan vremena do početka periferne neuropatije iznosio je 5,9 tjedana (raspon: od 0,1 do 126,7). Periferna neuropatija rezultirala je odgodom primjene doze mirvetuksimab soravtanzina u 2 %, smanjenjem doze u 4 % i trajnim prestankom primjene u 0,7 % bolesnica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema poznatog liječenja / dostupnog antidota za predoziranje mirvetuksimab soravtanzinom. U slučaju predoziranja, bolesnice je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma nuspojava i započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični i imunomodulirajući lijekovi, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, druga monoklonska protutijela i drugi konjugati protutijela i lijeka.
ATK oznaka: L01FX26

Mehanizam djelovanja

Mirvetuksimab soravtanzin je konjugat lijeka i protutijela. Protutijelo je inženjeringom dobiven IgG1 usmjeren na folatni receptor alfa (FR α). Funkcija protutijela jest vezivanje na FR α eksprimiran na površini stanica raka jajnika. DM4 je inhibitor mikrotubula pričvršćen na protutijelo putem spone koja se može cijepati. Nakon vezivanja na FR α , mirvetuksimab soravtanzin se internalizira nakon čega slijedi unutarstanično oslobađanje DM4 proteolitičkim cijepanjem. DM4 razara mrežu mikrotubula unutar stanice, što rezultira zastojem staničnog ciklusa i apoptotskom smrću stanice.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Pri odobrenoj preporučenoj dozi, mirvetuksimab soravtanzin nije uzrokovao porast srednje vrijednosti QTc intervala > 10 ms na temelju rezultata analize odnosa koncentracije i QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje IMGN853-0416 (MIRASOL)

Djelotvornost i sigurnost primjene mirvetuksimab soravtanzina ispitane su u ispitivanju IMGN853-0416, multicentričnom, otvorenom, aktivno kontroliranom, randomiziranom ispitivanju faze 3 s dvije skupine ispitanica s uznapredovalim seroznim epitelnim rakom jajnika, primarnim peritonealnim rakom ili rakom jajovoda visokog stupnja rezistentnim na platinu, u kojih su tumori (uključujući sačuvano tkivo) bili FR α pozitivni, kako je utvrđeno testom FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx (≥ 75 % vijabilnih tumorskih stanica s imunohistokemijskim (IHC) bojenjem membrane umjerenog (2) i/ili jakog (3) intenziteta).

Bolest rezistentna na platinu definirana je kao EOC koji se ponovno pojavio unutar 6 mjeseci od primjene zadnje doze platine.

Iz ispitivanja su bile isključene bolesnice s primarnom bolešću refraktornom na platinu, bolesnice s rezultatom ECOG ≥ 2 i one s aktivnim ili kroničnim poremećajima rožnice, bolestima oka koje su zahtijevale liječenje u tom trenutku, perifernom neuropatijom ≥ 2 . stupnja ili neinfektivnim IBP-om/pneumonitisom.

Bolesnice su bile randomizirane u omjeru 1 : 1 u skupinu koja je primala ELAHERE 6 mg/kg PITT i.v. (N = 227) 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa ili u skupinu koja je primala jednu od sljedećih kemoterapija (N = 226) prema odluci ispitivača prije randomizacije:

- paklitaksel (Pac) 80 mg/m² primijenjen jednom tjedno tijekom 4-tjednog ciklusa
- pegilirani liposomalni doksorubicin (PLD) 40 mg/m² primijenjen jednom svaka 4 tjedna
- topotekan (Topo) 4 mg/m² primijenjen 1., 8. i 15. dana svaka 4 tjedna ili 5 uzastopnih dana u dozi od 1,25 mg/m² od 1. do 5. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Randomizacija je stratificirana na temelju broja prethodnih linija terapije (1 naspram 2 naspram 3) i ispitivačeva izbora kemoterapije (Pac naspram PLD naspram Topo). Liječenje se provodilo do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) prema procjeni ispitivača na temelju kriterija RECIST 1.1. Ključne mjere sekundarnih ishoda djelotvornosti bile su stopa objektivnih odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR) i ukupno preživljenje (engl. *Overall Survival*, OS).

Ukupno su randomizirane 453 bolesnice. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: od 29 do 88 godina), a bolesnice su većinom bile bjelkinje (66 %; 12 % Azijatkinje). Većina bolesnica (80 %) imala je rak jajnika epitelnog porijekla; 11 % imalo je rak jajovoda; 8 % primarni peritonealni rak; svi su (100 %) histološki bili serozni karcinomi visokog stupnja. Približno polovica bolesnica (47 %) primila je prethodno 3 sistemske terapije, 39 % bolesnica primilo je prethodno 2 linije, a 14 % bolesnica 1 liniju terapije. Većina bolesnica primila je prethodno inhibitor poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP) (55 %) i bevacizumab (62 %). Interval bez primjene platine od zadnje linije terapije iznosio je ≤ 3 mjeseca u 41 % bolesnica, a od 3 do 6 mjeseci u 58 % bolesnica. Pedeset i pet posto (55 %) bolesnica imalo je rezultat za funkcionalni status ECOG 0, a 44 % imalo je ECOG 1.

Primarna analiza pokazala je u bolesnica randomiziranih na lijek ELAHERE statistički značajno poboljšanje PFS-a i OS-a u usporedbi s primjenom kemoterapije prema izboru ispitivača.

U tablici 5 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost dobiveni u ispitivanju IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju IMG853-0416

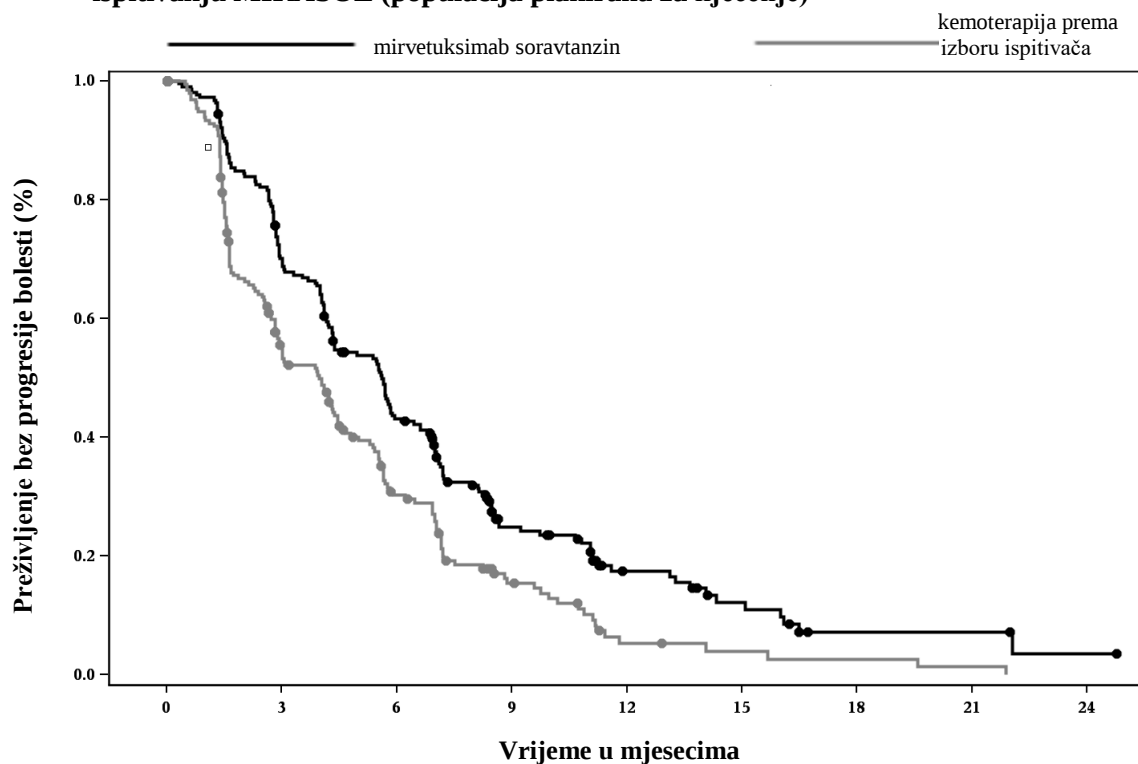
Parametar djelotvornosti	ELAHERE N = 227	Kemoterapije prema izboru ispitivača N = 226
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni ispitivača		
Broj događaja (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj događaja (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-vrijednost	0.0046*	

Završni datum prikupljanja podataka: 6. ožujka 2023.

*: unaprijed određena granica djelotvornosti = 0,01313, 2-strana (prilagođena za zabilježeni broj smrtnih slučajeva, 204 bolesnice)

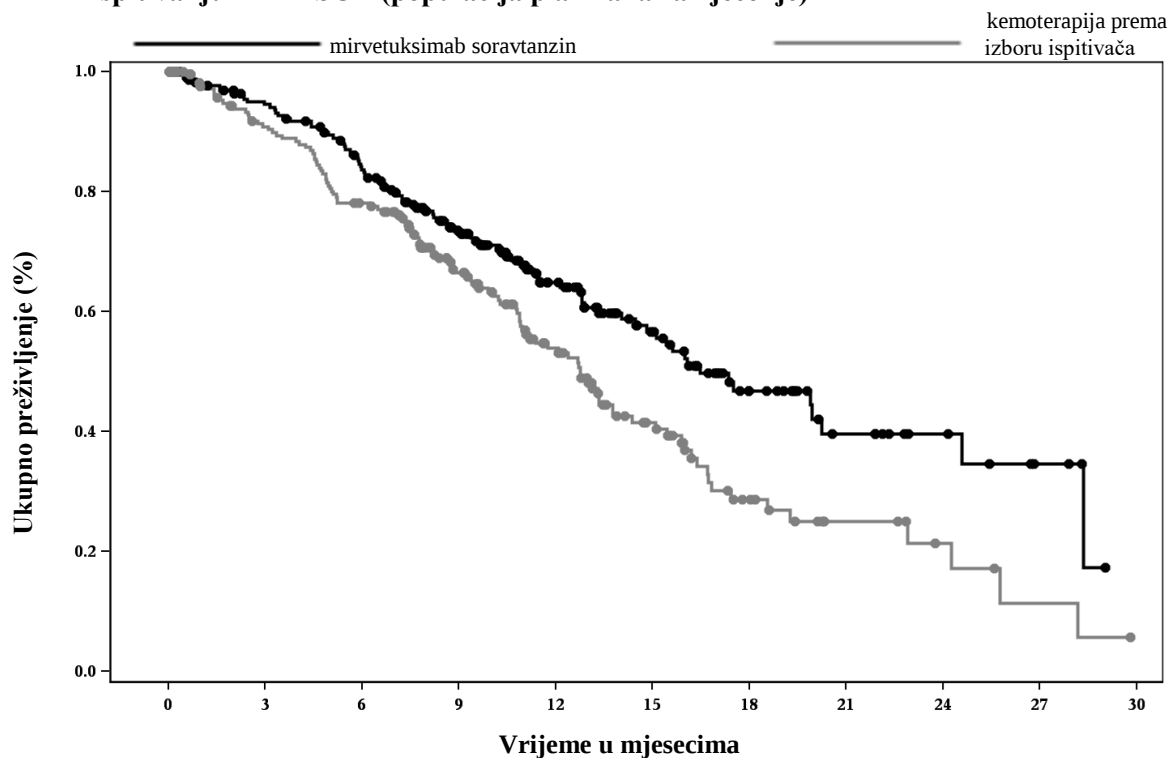
Kaplan Meierove krivulje za PFS prema ocjeni ispitivača (medijan praćenja 11,2 mjeseca) i OS (medijan praćenja 13,1 mjesec) prikazane su na slikama 1 i 2.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti po skupini liječenja u ispitivanju MIRASOL (populacija planirana za liječenje)



	Broj bolesnica pod rizikom								
Mirvetuksimab soravtanzin	227	151	89	38	18	10	3	3	1
Kemoterapija prema izboru ispitivača	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja po skupini liječenja u ispitivanju MIRASOL (populacija planirana za liječenje)



Broj bolesnica pod rizikom											
Mirvetuksimab soravtanzin	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
Kemoterapija prema izboru ispitivača	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Dodatna deskriptivna analiza s medijanom praćenja od 20,3 mjeseca pokazala je rezultate ukupnog preživljenja dosljedne onima u primarnoj analizi.

Imunogenost

Često su otkrivena protutijela na lijek. Nisu nađeni dokazi utjecaja protutijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost primjene, međutim, podaci su još ograničeni.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ELAHERE u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoma jajnika, liječenju karcinoma jajovoda i liječenju peritonealnog karcinoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika je okarakterizirana nakon što su bolesnicama primijenjene doze mirvetuksimab soravtanzina od 0,161 mg/kg do 8,71 mg/kg PITT (tj. od 0,0268 puta do 1,45 puta odobrene preporučene doze od 6 mg/kg PITT), osim ako je navedeno drugačije.

U tablici 6 sažeto su prikazani parametri izloženosti mirvetuksimab soravtanzinu, nekonjugiranom DM4 i njegovu metabolitu S-metil-DM4 u bolesnicama nakon prvog (3-tjednog) ciklusa primjene mirvetuksimab soravtanzina od 6 mg/kg. Vršne vrijednosti koncentracije mirvetuksimab soravtanzina opažene su pri kraju intravenske infuzije, dok su vršne vrijednosti koncentracije nekonjugiranog DM4 opažene drugog dana nakon primjene mirvetuksimab soravtanzina, a vršne koncentracije S-metil-DM4 približno 3 dana nakon primjene mirvetuksimab soravtanzina. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija mirvetuksimab soravtanzina, DM4 i S-metil-DM4 postignuto je nakon 1. ciklusa

liječenja. Akumulacija mirvetuksimab soravtanzina, DM4 i S-metil-DM4 bila je minimalna nakon ponovljene primjene mirvetuksimab soravtanzina.

Tablica 6: Parametri izloženosti mirvetuksimab soravtanzinu, nekonjugiranom DM4 i S-metil-DM4 nakon prvog ciklusa liječenja mirvetuksimab soravtanzinom u dozi od 6 mg/kg

	Mirvetuksimab soravtanzin Srednja vrijednost (±SD)	Nekonjugirani DM4 Srednja vrijednost (±SD)	S-metil-DM4 Srednja vrijednost (±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} = maksimalna koncentracija, AUC_{tau} = površina ispod krivulje koncentracija naspram vremena tijekom intervala doziranja (21 dan)

Apsorpcija

Mirvetuksimab soravtanzin primjenjuje se kao intravenska infuzija. Ispitivanja s drugim putevima primjene nisu provedena.

Distribucija

Srednja vrijednost (±SD) volumena distribucije mirvetuksimab soravtanzina u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 2,63 (±2,98) l. Vezanje na proteine ljudske plazme iznosilo je za DM4 i S-metil-DM4 > 99 % *in vitro*.

Biotransformacija

Očekuje se da će se dio mirvetuksimab soravtanzina koji čini monoklonsko protutijelo kataboličkim putevima metabolizirati u male peptide. Nekonjugirani DM4 i S-metil-DM4 metaboliziraju se putem CYP3A4. U ljudskoj plazmi, DM4 i S-metil-DM4 identificirani su kao glavni cirkulirajući metaboliti na koje otpada približno 0,4 % odnosno 1,4 % AUC-a mirvetuksimab soravtanzina.

Eliminacija

Srednja vrijednost (±SD) ukupnog klirensa mirvetuksimab soravtanzina u plazmi iznosila je 18,9 (±9,8) ml/h. Srednja vrijednost poluvijeka terminalne faze mirvetuksimab soravtanzina nakon prve doze iznosila je 4,9 dana. Za nekonjugirani DM4, srednja vrijednost (±SD) ukupnog klirensa iz plazme iznosila je 14,5 (±4,5) l/h, a srednja vrijednost poluvijeka terminalne faze bila je 2,8 dana. Za S-metil-DM4, srednja vrijednost (±SD) ukupnog klirensa iz plazme iznosila je 5,3 (±3,4) l/h, dok je srednja vrijednost poluvijeka terminalne faze bila 5,1 dan. *In vitro* i neklinička *in vivo* ispitivanja pokazuju da se DM4 i S-metil-DM4 primarno metaboliziraju putem CYP3A4, a eliminiraju izlučivanjem putem žuči u stolicu.

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici mirvetuksimab soravtanzina na temelju dobi (od 32 do 89 godina), rase pripadnosti (bijelci, crnci ili Azijci), tjelesne težine (od 36 do 136 kg), blagog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin ≤ GGN i bilo koja vrijednost AST-a > GGN ili ukupni bilirubin od > 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega ($CL_{cr} \geq 30$ i < 90 ml/min).

Farmakokinetika mirvetuksimab soravtanzina u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1,5 GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} od 15 do 30 ml/min) nije poznata.

Ispitivanja interakcija lijeka

In vitro ispitivanja

Enzimi citokroma P450 (CYP): Nekonjugirani DM4 inhibitor je CYP3A4 ovisan o vremenu. Nekonjugirani DM4 i S-metil-DM4 nisu izravni inhibitori CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A. DM4 i S-metil-DM4 nisu induktori CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

Sustavi prijenosnika: Nekonjugirani DM4 i S-metil-DM4 supstrati su P-gpa, ali nisu inhibitori P-gpa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ciljni organi identificirani u *cynomolgus* majmuna pri primjeni jedne doze mirvetuksimab soravtanžina bili su ograničeni na kožu i depleciju stanica u koštanoj srži i limfoidnom tkivu. Pri ponovljenoj primjeni doze u *cynomolgus* majmuna i *Dutch-belted* kunića pokazale su se i oftalmičke promjene uključujući mikrociste rožnice, pigmentaciju, smanjenje i degeneraciju/nekrozu epitela rožnice. Ti su nalazi ovisili o jačini doze (doza i raspored primjene) s time da je sveukupno manji broj nalaza i njihov oporavak opažen pri 3-tjednom rasporedu doziranja (klinički raspored doziranja).

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s mirvetuksimab soravtanžinom ili DM4.

DM4 i S-metil-DM4 nisu bili mutageni u testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test). DM4 i S-metil-DM4 rezultirali su mikronukleusima u polikromatskim eritrocitima.

S mirvetuksimab soravtanžinom nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti na životinjama.

S mirvetuksimab soravtanžinom ili DM4 nisu provedena ispitivanja plodnosti. Nema podataka o učinku lijeka ELAHERE na plodnost u ljudi. Međutim, s obzirom na to da mehanizam djelovanja lijeka ELAHERE dovodi do razaranja mikrotubula i smrti stanica koje se brzo dijele, postoji mogućnost učinaka na plodnost povezanih s lijekom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena (E260)
natrijev acetat (E262)
saharoza
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ELAHERE nije kompatibilan s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godina

Razrijeđena otopina

Nakon razrijeđivanja, kemijska i fizikalna stabilnost za koncentraciju između 1 mg/ml i 2 mg/ml dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi 15 °C – 25 °C ili 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C nakon čega slijedi 8 sati na temperaturi 15 °C – 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta lijek treba upotrijebiti odmah, osim kad metoda razrijeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u upotrebi odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u uspravnom položaju u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I s čepom od butilne gume i aluminijskim zatvaračem s polipropilenskom preklopnom kapicom plave boje, koja sadrži 20 ml koncentrata za otopinu.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ELAHERE je citotoksičan lijek. Slijedite važeće posebne postupke rukovanja i zbrinjavanja.

Priprema

- Izračunajte dozu (mg) (na temelju PITT-a bolesnice), potreban ukupni volumen (ml) otopine i potreban broj bočica lijeka ELAHERE (vidjeti dio 4.2). Za punu dozu potrebno je više od jedne bočice.
- Izvadite bočice lijeka ELAHERE iz hladnjaka i ostavite ih da postignu sobnu temperaturu.
- Uvijek kad to otopina i spremnik omogućavaju, parenteralne lijekove treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. ELAHERE je bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.
- Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili sadrži strane čestice.
- Pažljivo okrećite i pregledajte svaku bočicu prije nego što izvučete izračunati volumen doze lijeka ELAHERE za kasnije daljnje razrijeđivanje. Nemojte tresti bočicu.
- Primjenom aseptične tehnike izvucite izračunati volumen doze lijeka ELAHERE za kasnije daljnje razrijeđivanje. Svaka bočica sadrži suvišak lijeka kako bi se omogućilo izvlačenje potrebne količine.
- ELAHERE ne sadrži konzervanse, a namijenjen je samo za jednu dozu. Bacite svu neupotrijebljenu otopinu preostalu u bočici.

Razrjeđivanje

- ELAHERE je prije primjene potrebno razrijediti 5 %-tnom otopinom glukoze do konačne koncentracije od 1 mg/ml do 2 mg/ml.
- Lijek ELAHERE nije kompatibilan s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju. ELAHERE se ne smije miješati s drugim lijekovima ili intravenskim tekućinama.
- Odredite volumen 5 %-tne otopine glukoze potrebne za dobivanje konačne razrijeđene koncentracije djelatne tvari. Pritom ili uklonite suvišnu 5 %-tnu otopinu glukoze iz napunjene infuzijske vrećice ili dodajte izračunani volumen 5 %-tne otopine glukoze u sterilnu praznu infuzijsku vrećicu. Zatim u infuzijsku vrećicu dodajte izračunati volumen doze lijeka ELAHERE.
- Pažljivo promiješajte razrijeđenu otopinu polaganim okretanjem vrećice naopako nekoliko puta kako biste bili sigurni da je otopina jednoliko izmiješana. Nemojte tresti ili mućkati.
- Ako se razrijeđena otopina za infuziju ne primijeni odmah, pohranite je u skladu s uputama navedenim u dijelu 6.3. Ako je infuzijska vrećica izvađena iz hladnjaka, ostavite je da postigne sobnu temperaturu prije primjene. Nakon vađenja iz hladnjaka, primijenite razrijeđenu otopinu za infuziju u roku od 8 sati (uključujući vrijeme infuzije).
- Nemojte zamrzavati pripremljenu otopinu za infuziju.

Primjena

- Prije primjene vizualno pregledajte vrećicu za intravensku infuziju lijeka ELAHERE da ne sadrži čestice i da lijek nije promijenio boju.
- Prije lijeka ELAHERE primijenite premedikaciju (vidjeti dio 4.2).
- Primijenite ELAHERE samo kao intravensku infuziju kroz polietersulfonski (PES) linijski filter veličine pora od 0,2 ili 0,22 µm. Nemojte mijenjati drugim membranskim materijalima.
- Za primjenu infuzije treba izbjegavati uređaje koji sadrže di-2-etilheksil ftalat (DEHP).
- Početnu dozu primijenite intravenskom infuzijom pri brzini od 1 mg/min. Ako se dobro podnosi nakon 30 minuta pri brzini od 1 mg/min, brzinu infuzije može se povećati na 3 mg/min. Ako se nakon 30 minuta dobro podnosi pri brzini od 3 mg/min, brzinu infuzije može se povećati na 5 mg/min.
- Ako se kod primjene prethodne doze nisu pojavile reakcije povezane s infuzijom, kasnije infuzije treba početi pri maksimalno podnošljivoj brzini, a ona se može povećavati do maksimalne brzine infuzije od 5 mg/min, ovisno o podnošljivosti.
- Nakon infuzije isperite intravensku liniju 5 %-tnom otopinom glukoze kako bi se osiguralo da je primijenjena puna doza. Za ispiranje nemojte upotrijebiti nijednu drugu intravensku tekućinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1866/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. studenoga 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

i

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
mirvetuksimab soravtanzin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg mirvetuksimab soravtanzina. Jedna bočica sadrži 100 mg mirvetuksimab soravtanzina u 20 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, ledena (E260), natrijev acetat (E262), saharoza, polisorbit 20 (E432), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
100 mg/20 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Nemojte tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1866/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ELAHERE 5 mg/ml sterilni koncentrat
mirvetuksimab soravtanzin
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. primjena nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

100 mg/20 ml

6. DRUGO

Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju mirvetuksimab soravtanzin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ELAHERE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati ELAHERE
3. Kako će Vam primjenjivati ELAHERE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ELAHERE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ELAHERE i za što se koristi

Što je ELAHERE

ELAHERE je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar mirvetuksimab soravtanzin.

Za što se ELAHERE koristi

ELAHERE se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika koje imaju sljedeće vrste raka:

- rak jajnika
- rak jajovoda (jedna od dviju dugih, tankih cijevi koje povezuju jajnike s maternicom)
- primarni rak potbušnice (rak koji nastane u tkivu koje oblaže trbušnu stijenku i prekriva organe u trbuhu, a nije se proširio s drugog dijela tijela).

Primjenjuje se u bolesnika čije stanice raka na površini sadrže protein poznat kao folatni receptor alfa (FR α) i koje prije nisu reagirale ili više ne reagiraju na liječenje kemoterapijom na bazi platine, a već su primile od jedne do tri terapije.

Kako ELAHERE djeluje

ELAHERE djeluje tako što pronalazi stanice raka koje sadrže protein FR α i na njih se pričvrsti. To može zaustaviti rast stanica raka i pomoći u zaustavljanju širenja bolesti.

Liječnik će se pobrinuti da napravite pretragu kojom će se potvrditi je li za Vas prikladno da primete ELAHERE. Ova se pretraga provodi na tkivu dobivenog biopsijom Vašeg tumora. Ako je dostupno tkivo uzeto pri prethodnom kirurškom zahvatu ili na biopsiji, može se testirati to tkivo.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ELAHERE djeluje ili zašto Vam je propisan taj lijek, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete primati ELAHERE

Ne smijete primiti ELAHERE

- ako ste alergični na mirvetuksimab soravtanzin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što primite ELAHERE, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri:

- ako imate problema s vidom ili očima zbog kojih uzimate lijek ili koje je potrebno pratiti
- ako imate oštećenje živaca u rukama ili nogama; simptomi mogu uključivati utrnulost, trnce ili slabost
- ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, zato što ELAHERE može naštetiti nerođenom djetetu.

Ako Vam se tijekom ili nakon liječenja pojavi bilo koja od ozbiljnih nuspojava opisanih u nastavku (pogledajte dio 4), **odmah potražite liječničku pomoć**:

- **Problemi s očima:** ELAHERE može prouzročiti ozbiljne probleme s očima, kao što su gubitak vida, oštećenje rožnice (prozirnog sloja u prednjem dijelu oka; keratopatija), suhe oči, neuobičajena osjetljivost očiju na svjetlo (fotofobija) ili bol u oku. Važno je da prije početka svakog ciklusa terapije odmah kažete imate li nekih novih problema s očima ili su se postojeći problemi pogoršali. Kao pomoć za neke od tih problema, preporučuje se da tijekom liječenja primjenjujete kapi za vlaženje oka. Ako Vam se pojave druge nuspojave koje se odnose na oči, liječnik može preporučiti dodatne kapi za oko koje sadrže kortikosteroide. Prije početka liječenja pregledat će Vas oftalmolog. Tijekom liječenja lijekom ELAHERE ne smijete nositi kontaktne leće osim ako Vam to ne savjetuje liječnik ili oftalmolog. Za više informacija pogledajte dio 3 „Briga o očima“.
- **Upala pluća:** U bolesnika liječenih lijekom ELAHERE može doći do ozbiljnog, životno opasnog nastajanja ožiljaka na plućima (intersticijska bolest pluća), uključujući upalu pluća. Liječnik će Vas pratiti zbog mogućih znakova upale pluća. Odmah se obratite liječniku ako počnete kašljati, piskati, osjetite bol u prsima ili teškoće pri disanju.
- **Oštećenje živaca u rukama i nogama:** Pri liječenju lijekom ELAHERE, oštećenja živaca u rukama i nogama u nekih bolesnika mogu biti ozbiljna. Liječnik će Vas pratiti zbog mogućih znakova oštećenja živaca. Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojave simptomi oštećenja živaca kao što su osjećaj utrnulosti, trnci, bockanje (parestezija), žarenje, bol, mišićna slabost i neugodan, neprirodan osjet dodira (dizestezija) u rukama ili nogama.
- **Reakcije povezane s infuzijom:** Te se reakcije mogu pojaviti tijekom ili ubrzo nakon primjene infuzije lijeka ELAHERE. Kako bi se umanjio rizik od tih reakcija, liječnik će Vam dati neke lijekove; pogledajte u dijelu 3 pod naslovom „Lijekovi koji se daju prije infuzije“. U slučaju da su reakcije ozbiljne, liječnik će odmah zaustaviti infuziju i primijeniti lijek za njihovo liječenje.

Ako se pojavi bilo koja od opisanih ozbiljnih nuspojava, liječnik će Vam možda privremeno obustaviti liječenje ili smanjiti dozu dok se simptomi ne povuku. U ozbiljnijim slučajevima, trajno će Vam ukinuti liječenje.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i ELAHERE

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje:

- lijekove na recept i bezreceptne lijekove
- vitamine i biljne dodatke prehrani.

To je potrebno zato što neki lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje lijek ELAHERE. Također, ELAHERE može utjecati na način na koji djeluju drugi lijekovi.

Neki lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka ELAHERE povećavajući količinu lijeka ELAHERE u krvi. Ti lijekovi uključuju:

- ceritinib (za liječenje raka pluća nemalih stanica)
- klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija)
- kobicistat, ritonavir (za liječenje HIV-a/AIDS-a)
- idelalisib (za liječenje određenih vrsta raka krvi)
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (za liječenje gljivičnih infekcija)
- nefazodon (za liječenje depresije)
- telitromicin (za liječenje infekcije koja se naziva izvanbolnička upala pluća).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, nemojte primjenjivati lijek ELAHERE jer može naštetiti nerođenom djetetu.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ako možete zatrudnjeti:

- Od Vas će se tražiti da napravite test na trudnoću prije nego što započnete liječenje lijekom ELAHERE.
- Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka ELAHERE.
- Odmah se obratite liječniku ako zatrudnite tijekom liječenja ili unutar 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka ELAHERE.
- Nemojte dobiti tijekom liječenja i još mjesec dana nakon zadnje doze. ELAHERE može prijeći u majčino mlijeko.
- Nije poznato može li ovaj lijek utjecati na mogućnost da zatrudnite (plodnost). Međutim, zbog načina na koji lijek djeluje, mogući su problemi s plodnošću dok se liječite ovim lijekom.

Upravljanje vozilima i strojevima

ELAHERE može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kada imate bilo koji od sljedećih simptoma, nemojte upravljati vozilima, upotrebljavati alate ili rukovati strojevima sve dok ne osjetite potpuno poboljšanje:

- zamagljen vid
- bol, utrnulost ili slabost u šakama, rukama ili stopalima zbog oštećenja živaca
- osjećaj velikog umora
- omaglicu.

ELAHERE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

ELAHERE sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 2,11 mg polisorbata 20 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Kažite liječniku ako imate neke poznate alergije.

3. Kako će Vam primjenjivati ELAHERE

ELAHERE će Vam davati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

ELAHERE ćete primiti infuzijom (drip) u venu.

- Liječnik će Vam izračunati dozu na temelju Vaše tjelesne težine.
- Infuziju ćete primiti jednom svaka 3 tjedna u 21-dnevnim ciklusima liječenja.

- Svaka infuzija trajat će između 2 i 4 sata.

Lijek ELAHERE primjenjivat ćete sve dok Vaš liječnik smatra da Vam liječenje koristi.

Lijekovi koji se daju prije infuzije

Otprilike 30 minuta prije svake infuzije, liječnik će Vam dati sljedeće lijekove:

- kortikosteroide (kao što je deksametazon) kao pomoć u sprječavanju upala
- antihistaminike (kao što je difenhidramin) kao pomoć u sprječavanju alergijskih reakcija
- antipiretike (kao što je paracetamol) za snižavanje temperature.

Ako ste prije imali reakcije povezane s infuzijom, liječnik će Vam možda dati kortikosteroide i dan prije infuzije.

Prije svake doze i kasnije prema potrebi, liječnik će Vam dati i lijek za smanjenje mučnine i povraćanja.

Briga o očima

Prije nego što započnete liječenje lijekom ELAHERE, oftamolog će Vam pregledati oči.

- Važno je da prije svakog 21-dnevnog ciklusa terapije kažete liječniku ili oftalmologu imate li nekih novih problema s očima ili su se postojeći problemi pogoršali.
- Ako Vam se tijekom liječenja pojave umjereni ili teški problemi s očima, liječnik Vam može smanjiti dozu lijeka ELAHERE dok se stanje s očima ne poboljša.
- Ako se problemi s očima pogoršaju, liječnik Vam može prilagoditi, privremeno obustaviti ili trajno ukinuti liječenje lijekom ELAHERE.

Kontaktne leće

- Nemojte nositi kontaktne leće tijekom liječenja lijekom ELAHERE, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik ili oftalmolog.

Kapi za oko

- Preporučuje se da tijekom čitavog liječenja lijekom ELAHERE primjenjujete, prema potrebi, kapi za vlaženje oka. Ako osjetite umjerene ili teške očne nuspojave, liječnik Vam može preporučiti primjenu steroidnih kapi za oko.
 - Steroidne kapi za oko primjenjujte prema uputama svoga liječnika.
 - Nakon primjene steroidnih kapi za oko pričekate barem 15 minuta prije nego što primijenite kapi za vlaženje oka.

Promjene doze ako imate nuspojave

Ako imate bilo kakve nuspojave, liječnik će Vam prilagoditi dozu lijeka ELAHERE (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“).

Ako ste primili više lijeka ELAHERE nego što ste trebali

Budući da će Vam infuziju davati liječnik ili specijalizirana medicinska sestra, predoziranje nije vjerojatno. Ako ipak primite previše lijeka, liječnik će Vas pomno pratiti.

Ako se propusti doza lijeka ELAHERE

Ako ste zaboravili ili propustili odlazak na primjenu infuzije, nazovite svojega liječnika ili bolnicu u kojoj se liječite i što prije zakažite drugi termin. Nemojte čekati na sljedeći planirani odlazak na terapiju. Da bi liječenje bilo u potpunosti učinkovito, veoma je važno da ne propustite dozu osim ako Vam je to preporučio liječnik.

Ako prestanete primati lijek ELAHERE

Liječenje ne smijete prekinuti ako najprije niste razgovarali s liječnikom.

Liječenje lijekom ELAHERE obično zahtijeva nekoliko ciklusa liječenja. Broj infuzija koje ćete primiti ovisit će o tome kako rak reagira na liječenje. Stoga morate nastaviti primati ELAHERE čak i

kad opazite da su se simptomi smanjili, sve dok liječnik ne odluči da je primjenu lijeka ELAHERE potrebno zaustaviti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite liječniku ako opazite bilo koji od simptoma ozbiljnih nuspojava navedenih u nastavku. Može Vam se pojaviti samo jedan ili neki od tih simptoma. Znakovi ili simptomi mogu uključivati:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- **Problemi s očima:** oštećenje rožnice (prozirnog prednjeg dijela oka) (keratopatija), zamućenje očnih leća (katarakta), zamagljen vid, osjetljivost na svjetlo (fotofobija), bol u oku i suhe oči.
- **Upala pluća:** otežano disanje, kašalj i stvaranje ožiljaka na plućima (vidljivo na rendgenskoj snimci). Ostali simptomi prouzročeni niskim razinama kisika mogu uključivati smetenost, osjećaj nemira, brze srčane otkucaje ili plavkastu kožu.
- **Oštećenje živaca u rukama i nogama:** osjećaj trnaca i bockanja, osjećaj peckanja, žarenja, bol, mišićna slabost ili neugodan, neprirodan osjet dodira, osobito u rukama ili nogama.

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

- **Reakcije povezane s infuzijom ili preosjetljivost:** nizak krvni tlak, vrućica, zimica, mučnina, povraćanje, glavobolja, osjećaj ošamućenosti, otežano disanje, piskanje, osip, navale crvenila, oticanje lica i područja oko očiju, kihanje, svrbež i bol u mišićima ili zglobovima.

Ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava, Vaš liječnik može obustaviti liječenje ili smanjiti dozu lijeka dok se simptomi ne povuku. U ozbiljnijim slučajevima, liječenje će biti trajno prekinuto.

Druge nuspojave

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako opazite bilo koju od sljedećih nuspojava

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije mokraćnog sustava
- gubitak apetita
- glavobolja
- otečen trbuh (distenzija abdomena)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- proljev
- zatvor
- osjećaj mučnine ili povraćanje
- bol u zglobovima (artralgija)
- osjećaj umora

Vidljivo u rezultatima krvnih pretraga

- nizak broj crvenih krvnih stanica (eritrocita) što može dovesti do umora i bljedila kože (anemija)
- nizak broj krvnih pločica (trombocita) što može dovesti do krvarenja i stvaranja modrica (trombocitopenija)
- niske razine magnezija u krvi, što može dovesti do mučnine, slabosti, trzanja mišića, grčeva ili nepravilnih srčanih otkucaja (hipomagnezijemija)

- visoke razine aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) u krvi koje upućuju na probleme s jetrom

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

- dehidracija
- teškoće s usnivanjem i spavanjem te loša kvaliteta sna (nesanica)
- poremećaj okusa (disgeuzija)
- osjećaj omaglice
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- nakupljanje tekućine u trbuhu (ascites)
- dizanje želučane kiseline u jednjak (gastroezofagealna refluksna bolest)
- upala sluznice usta (stomatitis)
- probavne smetnje (dispepsija)
- svrbež kože (pruritus)
- bol u mišićima (mialgija)
- bol u leđima
- bol u rukama, šakama, nogama i stopalima
- grčevi mišića
- gubitak tjelesne težine

Vidljivo u rezultatima krvnih pretraga

- nizak broj neutrofila, što može utjecati na sposobnost tijela da suzbija infekcije (neutropenija)
- niske razine kalija u krvi, što može uzrokovati slabost, mišićne grčeve, trnce i poremećaj srčanog ritma (hipokalijemija)
- visoke razine bilirubina u krvi (hiperbilirubinemija) što može uzrokovati žutu boju kože ili očiju (hiperbilirubinemija)
- visoke razine alkalne fosfataze (ALP) i gama-glutamilttransferaze (GGT) u krvi, što upućuje na probleme s jetrom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ELAHERE

ELAHERE će čuvati liječnik i ljekarnik u bolnici ili klinici.

Kako pravilno čuvati ELAHERE:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Bočice čuvati u uspravnom položaju u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako se ne primijeni odmah, pripremljena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) ne dulje od 8 sati (uključujući vrijeme infuzije) ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ne dulje od 24 sata, a zatim na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) ne dulje od 8 sati (uključujući vrijeme infuzije).
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina zamućena ili je promijenila boju.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Bolnički ljekarnik bacit će lijekove koji Vam više nisu potrebni. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ELAHERE sadrži

- Djelatna tvar je mirvetuksimab soravtanzin. Jedna bočica od 20 ml sadrži 100 mg mirvetuksimab soravtanzina u koncentraciji od 5 mg/ml.
- Drugi sastojci su acetatna kiselina, leđena (E260), natrijev acetat (E262), saharoza, polisorbit 20 (E432) i voda za injekcije (pogledajte u dijelu 2 „ELAHERE sadrži natrij“ i „ELAHERE sadrži polisorbit“).

Kako ELAHERE izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina. Isporučuje se u staklenoj bočici s gumenim čepom, aluminijskim zatvaračem i preklopnom kapicom plave boje.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

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

i

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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)

Nederland

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

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

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Da biste poslušali ili zatražili primjerak ove upute <na Brailleovom pismu>, <u velikom fontu> ili <u obliku audiozapisa>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

ELAHERE je citotoksičan lijek. Slijedite važeće posebne postupke rukovanja i zbrinjavanja.

Priprema

- Izračunajte dozu (mg) (na temelju prilagođene idealne tjelesne težine (PITT) bolesnice), potreban ukupni volumen (ml) otopine i potreban broj bočica lijeka ELAHERE. Za punu dozu potrebno je više od jedne bočice.
- Izvadite bočice lijeka ELAHERE iz hladnjaka i ostavite ih da postignu sobnu temperaturu.
- Uvijek kad to otopina i spremnik omogućavaju, parenteralne lijekove treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. ELAHERE je bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.
- Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili sadrži strane čestice.
- Pažljivo okrecite i pregledajte svaku bočicu prije nego što izvučete izračunom određeni volumen doze lijeka ELAHERE za kasnije daljnje razrjeđivanje. Nemojte tresti bočicu.
- Primjenom aseptične tehnike izvucite izračunani volumen doze lijeka ELAHERE za kasnije daljnje razrjeđivanje. Svaka bočica sadrži suvišak lijeka kako bi se omogućilo izvlačenje potrebne količine.
- ELAHERE ne sadrži konzervanse, a namijenjen je samo za jednu dozu. Bacite svu neupotrijebljenu otopinu preostalu u bočici.

Razrjeđivanje

- ELAHERE je prije primjene potrebno razrijediti 5 %-tnom otopinom glukoze do konačne koncentracije od 1 mg/ml do 2 mg/ml.
- Lijek ELAHERE nije kompatibilan s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju. ELAHERE se ne smije miješati s drugim lijekovima ili intravenskim tekućinama.
- Odredite volumen 5 %-tne otopine glukoze potrebne za dobivanje konačne razrijeđene koncentracije djelatne tvari. Pritom ili uklonite suvišnu 5 %-tnu otopinu glukoze iz napunjene infuzijske vrećice ili dodajte izračunati volumen 5 %-tne otopine glukoze u sterilnu praznu infuzijsku vrećicu. Zatim u infuzijsku vrećicu dodajte izračunani volumen doze lijeka ELAHERE.
- Pažljivo promiješajte razrijeđenu otopinu polaganim okretanjem vrećice naopako nekoliko puta kako biste bili sigurni da je otopina jednoliko izmiješana. Nemojte tresti ili mućkati.
- Nakon razrjeđivanja, kemijska i fizikalna stabilnost za koncentraciju između 1 mg/ml i 2 mg/ml dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi 15 °C– 25 °C ili 24 sata na temperaturi 2 °C– 8 °C nakon čega slijedi 8 sati na temperaturi 15 °C– 25 °C.
- S mikrobiološkog gledišta lijek treba upotrijebiti odmah, osim kad metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u upotrebi odgovornost su korisnika.
- Ako se razrijeđena otopina za infuziju ne primijeni odmah, pohranite je u skladu s uputama navedenim u dijelu 6.3 sažetka opisa svojstava lijeka. Ako je infuzijska vrećica izvađena iz hladnjaka, ostavite je da postigne sobnu temperaturu prije primjene. Nakon vađenja iz hladnjaka, primijenite razrijeđenu otopinu za infuziju u roku od 8 sati (uključujući vrijeme infuzije).
- Nemojte zamrzavati pripremljenu otopinu za infuziju.

Primjena

- Prije primjene vizualno pregledajte vrećicu za intravensku infuziju lijeka ELAHERE da ne sadrži čestice i da lijek nije promijenio boju.
- Prije lijeka ELAHERE primijenite premedikaciju (vidjeti dio 4.2).
- Primijenite ELAHERE samo kao intravensku infuziju kroz polietersulfonski (PES) linijski filter veličine pora od 0,2 ili 0,22 µm. Nemojte mijenjati drugim membranskim materijalima.
- Za primjenu infuzije treba izbjegavati uređaje koji sadrže di-2-etilheksil ftalat (DEHP).

- Početnu dozu primijenite intravenskom infuzijom pri brzini od 1 mg/min. Ako se dobro podnosi nakon 30 minuta pri brzini od 1 mg/min, brzinu infuzije može se povećati na 3 mg/min. Ako se nakon 30 minuta dobro podnosi pri brzini od 3 mg/min, brzinu infuzije može se povećati na 5 mg/min.
- Ako se kod primjene prethodne doze nisu pojavile reakcije povezane s infuzijom, kasnije infuzije treba početi pri maksimalno podnošljivoj brzini, a ona se može povećavati do maksimalne brzine infuzije od 5 mg/min, ovisno o podnošljivosti.
- Nakon infuzije isperite intravensku liniju 5 %-tnom otopinom glukoze kako bi se osiguralo da je primijenjena puna doza. Za ispiranje nemojte upotrijebiti nijednu drugu intravensku tekućinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.