

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ELAHERE 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 5 mg af mirvetúxímab soravtansíni. Eitt hettuglas inniheldur 100 mg af mirvetúxímab soravtansíni í 20 ml.

Mirvetúxímab soravtansín er efnasamband lyfs og mótefnis (antibody-drug conjugate, ADC) sem beinist gegn FR α . ADC samanstendur af and-FR α einstofna mótefni af IgG1 undirgerð sem er framleitt með DNA raðbrigðatækni í eggjastokkafrumum úr kínerskum hömstrum og fest með kljúfanlegum tengli (bútansýru, 4-(2-pýridínýldíþíó)-2-súlfó-1-(2,5-díoxó-1-pýrrólídínýl) ester) við maýtansínóíð DM4, and-túbúlínefni. Mirvetúxímab soravtansín inniheldur að meðaltali 3,4 DM4 hleðslu af sameindum sem eru bundnar and-FR α mótefninu.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 2,11 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ELAHERE sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með fólát alfa-viðtaka (folate receptor-alpha, FR α) jákvætt, platínu-ónæmt krabbamein á háu stigi í þekjuvef/háluhimnum eggjastokka, eggjaleiðara, eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, sem hafa fengið eina til þrjár fyrri altækar meðferðir (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja verður að hefja og hafa umsjón með meðferð með ELAHERE.

Val á sjúklingum

Ákjósanlegir sjúklingar skulu hafa FR α æxlisstöðu sem er skilgreind sem $\geq 75\%$ lífvænlegra æxlisfrumna sem sýna miðlungsmikla (2+) og/eða mikla (3+) himnulitun samkvæmt mótefnalitun vefja (immunohistochemistry, IHC) sem er metin með CE-merktu *in vitro* greiningartæki sem til þess er ætlað. Ef CE-merkt *in vitro* greiningartæki er ekki fyrir hendi skal nota aðra gildaða prófunaraðferð.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af ELAHERE er 6 mg/kg aðlagðrar kjörþyngdar (adjusted ideal body weight, AIBW) gefinn einu sinni á 3 vikna fresti (21. dags lota) með innrennsli í bláæð þar til sjúkdómur versnar eða eiturvefkanir verða óásættanlegar. Skömmtun sem byggð er á aðlagðri kjörþyngd dregur úr breytileika á útsetningu hjá sjúklingum sem eru annaðhvort of léttir eða of þungir.

Útreikningur á heildarskammtinum af ELAHERE er byggður á aðlagðri kjörþyngd hvers sjúklings og notkun eftirfarandi jöfnu:

$$\begin{aligned}\text{Konur IBW (kjörþyngd [Ideal Body Weight] [kg])} &= 0,9 \cdot \text{hæð [cm]} - 92 \\ \text{AIBW} &= \text{IBW [kg]} + 0,4 \cdot (\text{raunþyngd [kg]} - \text{IBW})\end{aligned}$$

Til dæmis, fyrir kvenkyns sjúkling sem er 165 cm á hæð og 80 kg að þyngd

Fyrst, skal reikna IBW:	$\text{IBW} = 0,9 \cdot 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Síðan, skal reikna AIBW:	$\text{AIBW} = 56,5 + 0,4 \cdot (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Lyfjaforgjöf

Lyfjaforgjöf við innrennslistengdum viðbrögðum, ógleði og uppköstum

Gefa á forlyfin í töflu 1 fyrir hvert innrennsli af ELAHERE til þess að draga úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða, ógleði og uppkasta.

Tafla 1: Lyfjaforgjöf fyrir hvert ELAHERE innrennsli

Lyfjaforgjöf	Íkomuleið	Dæmi (eða sambærileg lyf)	Tímasetning gjafar fyrir ELAHERE innrennsli
Barksteri	til notkunar í bláæð	dexametasón 10 mg	að minnsta kosti 30 mínútum áður
Andhistamín	til inntöku eða til notkunar í bláæð	dífenhýdramín 25 mg til 50 mg	
Hitalækkandi lyf	til inntöku eða til notkunar í bláæð	asetamínófen eða parasetamól 325 mg til 650 mg	
Ógleðistillandi lyf	til inntöku eða til notkunar í bláæð	5-HT ₃ serótónín viðtakablokki eða viðeigandi valkostir	fyrir hvern skammt og eftir gjöf annarra forlyfja

Eftir það má íhuga að gefa sjúklingum sem finna fyrir ógleði og/eða kasta upp, ógleðistillandi lyf til viðbótar eftir þörfum.

Hjá sjúklingum með innrennslistengd viðbrögð á stigi ≥ 2 skal íhuga 8 mg af dexametasóni tvisvar sinnum á dag í lyfjaforgjöf til viðbótar (eða sambærilegt) daginn áður en ELAHERE er gefið.

Augnskoðun og lyfjaforgjöf

Augnskoðun: Framkvæma skal augnskoðun, þar með talið mælingu á sjónskerpu og raufarlampaskoðun, áður en meðferð með ELAHERE er hafin og ef sjúklingurinn fær ný eða versnandi augneinkenni áður en næsti skammtur er gefinn. Hjá sjúklingum með ≥ 2 . stigs aukaverkanir á augu skal framkvæma augnskoðanir í að lágmarki annarri hverri lotu og eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til þangað til einkennin hverfa eða verða aftur eins og fyrir upphaf meðferðar.

Sterar til staðbundinnar notkunar í augu: Hjá sjúklingum sem hafa einkenni um ≥ 2 . stigs aukaverkanir á glæru (glærukvilla) sem sést við raufarlampaskoðun, er mælt með

aukaforvarnarmeðferð með sterum til staðbundinnar notkunar í augu fyrir síðari lotu af ELAHERE, nema augnlæknir sjúklingsins ákveði að áhættan vegi þyngra en ávinningurinn af slíkri meðferð.

- Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að nota steraugndropa daginn sem þeir fá innrennslið og í næstu 7 daga í hverri síðari lotu af ELAHERE (sjá töflu 3).
- Ráðleggja skal sjúklingum að bíða í að minnsta kosti 15 mínútur eftir gjöf staðbundinna stera í augu áður en þeir nota smyrjandi augndropa.

Meðan á meðferð með sterum til staðbundinnar notkunar í augu stendur skal mæla innri augnþrýsting og framkvæma augnskoðun með raufarlampa reglulega.

Smryjandi augndropar: Mælt er með því að sjúklingum séu gefin fyrirmæli um að nota smryjandi augndropa meðan á meðferð með ELAHERE stendur.

Breytingar á skömmtum

Fyrir upphaf hvernar lotu skal ráðleggja sjúklingnum að tilkynna öll ný eða versnandi einkenni til meðferðarlæknisins eða hæfs einstaklings.

Hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi augneinkenni skal framkvæma augnskoðun áður en skammtur er gefinn. Meðferðarlæknirinn skal lesa augnskoðunarskýrslu sjúklingsins fyrir skammtagjöf og byggja ákvörðun um stærð ELAHERE skammts á því hversu alvarlegar niðurstöðurnar eru fyrir það auga sem hefur orðið fyrir meiri áhrifum.

Tafla 2 og tafla 3 gefa upp skammtaminnkanir og skammtabreytingar vegna aukaverkana. Halda skal lyfjagjafaráætlun með 3 vikna tímabili á milli skammta.

Tafla 2: Áætlun um minnkun skammts

	ELAHERE skammtastærðir
Upphafsskammtur	6 mg/kg AIBW
Fyrsta skammtaminnkun	5 mg/kg AIBW
Önnur skammtaminnkun	4 mg/kg AIBW*

* Hætta skal meðferð varanlega hjá sjúklingum sem þola ekki 4 mg/kg AIBW (aðlagðrar kjörþyngdar).

Tafla 3: Breytingar á skammti vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki aukaverkunar*	Breyting á skammti
Glærubólga/glærukvilli (sjá kafla 4.4 og 4.8)	Ósamfelld grunn glærubólga/glærukvilli	Eftirlit
	Samfelld grunn glærubólga/glærukvilli, ágalli á glæruþekju eða minnkun á bestu leiðréttu sjónskerpu sem nemur 3 línur eða meira	Bíða skal með skammtinn þar til grunn glærubólga/glærukvillinn er ekki lengur samfelld(ur) eða náðst hefur meiri bati en það eða fullur bati, þá skal halda meðferð áfram með sömu skammtastærð. Íhuga skal að minnka skammtinn hjá sjúklingum með endurtekna samfellda glærubólgu/glærukvilla þrátt fyrir bestu stuðningsmeðferð og hjá sjúklingum með eiturvekanir á augu sem standa lengur en í 14 daga.
	Sár á glæru eða ógegnisæi grunnvefs eða besta leiðrétt fjarlægðarsjónskerpa 6/60 eða lakari	Bíða skal með skammtinn þar til grunn glærubólga/glærukvillinn er ekki lengur samfelld(ur) eða náðst hefur meiri bati en það eða fullur bati, þá skal halda meðferð áfram með sömu skammtastærð.
	Róf á glæru	Hætta skal meðferð varanlega

Aukaverkun	Alvarleiki aukaverkunar*	Breyting á skammti
Millivefslungnabólga (sjá kafla 4.4 og 4.8)	1. stigs	Eftirlit
	2 stigs	Bíða skal með skammtinn þar til náðst hefur 1. stig eða lægra, síðan skal gefa sama skammt eða íhuga að minnka skammtinn ef hún tekur sig aftur upp, stendur lengur en í 28 daga eða samkvæmt læknisráði.
	3. stigs eða 4. stigs	Hætta skal meðferð varanlega
Úttaugakvilli (sjá kafla 4.4 og 4.8)	2 stigs	Bíða skal með skammtinn þar til náðst hefur 1. stig eða lægra, síðan skal minnka um eina skammtastærð
	3. stigs eða 4. stigs	Hætta skal meðferð varanlega
Innrennslistengd viðbrögð / ofnæmi (sjá kafla 4.4 og 4.8)	1. stigs	Halda skal sama innrennslishraða
	2 stigs	- Gerið hlé á innrennsli og veitið stuðningsmeðferð. - Eftir að einkenni hafa horfið skal hefja innrennsli aftur með 50% minni hraða en áður og ef engin einkenni koma fram skal auka hraðann eftir því sem við á þar til innrennsli er lokið. - Gefið viðbótarlyfjaforgjöf, dexametasón 8 mg til inntöku tvisvar sinnum á dag, daginn fyrir innrennsli (eða staðbundið jafngildi þess) fyrir þær lotur sem á eftir koma.
	3. stigs eða 4. stigs	- Gerið tafarlaust hlé á innrennsli og veitið stuðningsmeðferð. - Ráðleggið sjúklingi að leita strax bráðameðferðar og láta heilbrigðisstarfsmann tafarlaust vita ef innrennslistengd einkenni koma aftur eftir að sjúklingurinn var útskrifaður af deildinni þar sem innrennslið var gefið. - Hætta skal meðferð varanlega
Áhrif á blóð (sjá kafla 4.8)	3. stigs eða 4. stigs	Bíða skal með skammtinn þar til náðst hefur 1. stig eða lægra, síðan skal hefja meðferð aftur með skammti sem er einni skammtastærð minni.
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	3. stigs	Bíða skal með skammtinn þar til 1. stigs eða lægra, síðan skal hefja meðferð aftur með skammti sem er einni skammtastærð minni.
	4. stigs	Hætta skal meðferð varanlega

*: Samkvæmt NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 5.0, nema annað sé tekið fram.

Sérstakir hópar

Börn

Notkun ELAHERE til meðferðar við krabbameini í þekjuvef eggjastokka, eggjaleiðara eða frumkomnu krabbameini í lífhimnu á ekki við um börn (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun ELAHERE er ráðlögð hjá sjúklingum ≥ 65 ára að aldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun ELAHERE er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til <90 ml/mín.). ELAHERE hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15 til <30 ml/mín., eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og ekki er hægt að meta mögulega þörf fyrir skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin skammtaaðlögun ELAHERE er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $\leq$ eðlileg efri mörk og aspartat amínótransferasa [ASAT] $>$ eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín $>1,5$ -föld til $1,5$ -föld eðlileg efri mörk ásamt hvaða ASAT-gildi sem er) (sjá kafla 5.2).

ELAHERE skal forðast hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $>1,5$ eðlileg efri mörk ásamt hvaða ASAT-gildi sem er).

Lyfjagiöf

ELAHERE er ætlað til innrennslis í bláæð á hraðanum 1 mg/mín. Ef það þolist vel eftir 30 mínútur, má auka innrennslishraðann í 3 mg/mín. Ef það þolist vel eftir 30 mín. á hraðanum 3 mg/mín. má auka innrennslishraðann í 5 mg/mín.

Sjá upplýsingar um ósamrýmanleika í kafla 6.2)

ELAHERE þarfnast þynningar með 5% glúkósa fyrir innrennsli í bláæð. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

ELAHERE má eingöngu gefa með innrennsli í bláæð, með 0,2 eða 0,22 μ m pólýetersúlfón (PES) síu (sjá Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun í kafla 6.6).

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur frumuskemmandi þátt, sem er festur við einstofna mótefnið með samgildu tengi (sjá sérstakar varúðarráðstafanir við förgun í kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Augnkvillar

Mirvetúxímab soravtansín getur valdið verulegum aukaverkunum á augu, þar með talið sjónskerðingu (aðallega þokusýn), glærukvilla (sjúkdómur í glæru), augnþurrk, ljósfælni og augnverk (sjá kafla 4.7 og 4.8).

Vísa skal sjúklingum til augnlæknis til augnskoðunar áður en meðferð með mirvetúxímab soravtansíni er hafin.

Ráðleggja skal sjúklingnum fyrir upphaf hverrar lotu að láta meðferðarlækninn eða hæfan einstakling vita af öllum nýjum eða versnandi einkennum frá augum.

Ef einkenni frá augum koma fram skal framkvæma augnskoðun, fara yfir augnsjúkraskýrslu sjúklings og breyta skammtinum af mirvetúxímab soravtansíni með tilliti til alvarleika þess sem fram kemur (sjá kafla 4.2).

Mælt er með notkun smyrjandi augndropa meðan á meðferð með mirvetúxímab soravtansíni stendur. Hjá sjúklingum sem fá ≥ 2 . stigs aukaverkanir á glæru er mælt með notkun staðbundinna stera í augu fyrir eftirfarandi lotur af mirvetúxímab soravtansíni (sjá kafla 4.2).

Læknirinn skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til eiturvekana og gera hlé á meðferð, minnka skammtinn eða hætta varanlega meðferð með mirvetúxímab soravtansíni, eftir því hve alvarlegar og þrálátar aukaverkanir á augu eru (sjá kafla 4.2).

Ráðleggja skal sjúklingum að nota ekki snertilinsur meðan á meðferð með mirvetúxímab soravtansíni stendur nema samkvæmt fyrirráðum heilbrigðisstarfsmanns.

Millivefslungnabólga

Alvarlegur, lífshættulegur eða banvænn millivefslungnasjúkdómur (interstitial lung disease (ILD)), getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með mirvetúxímab soravtansíni (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um millivefslungnabólgu, en þau geta verið súrefnisskortur, hósti, mæði eða íferð í millivef sem kemur fram við myndgreiningu. Útiloka skal aðrar orsakir slíkra einkenna svo sem sýkingar og æxlisvöxt með viðeigandi rannsóknum.

Gera skal hlé á meðferð með mirvetúxímab soravtansíni hjá sjúklingum sem fá þráláta eða endurtekna 2. stigs millivefslungnabólgu þangað til einkennin hjaðna í ≤ 1 . stig og íhuga skal að minnka skammtinn. Hætta skal meðferð með mirvetúxímab soravtansíni varanlega hjá öllum sjúklingum með 3. stigs eða 4. stigs millivefslungnabólgu (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum sem eru einkennalausir má halda meðferð með mirvetúxímab soravtansíni áfram undir nánu eftirliti.

Úttaugakvilli

Úttaugakvilli hefur komið fyrir við meðferð með mirvetúxímab soravtansíni, þar með talið viðbrögð á ≥ 3 stigi (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um taugakvilla svo sem náladofa, stingir eða sviðatilfinning, taugaverki, vöðvamáttleysi eða tilfinningatruflanir. Hjá sjúklingum sem fá nýjan eða versnandi úttaugakvilla skal gera hlé á meðferð, minnka skammtinn eða hætta varanlega meðferð með mirvetúxímab soravtansíni, eftir því hve alvarlegur úttaugakvillinn er (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á fósturvísi/fóstri

Með tilliti til verkunarháttar, gæti mirvetúxímab soravtansín valdið fósturvísi/fóstri skaða þegar það er gefið þunguðum konum vegna þess að það inniheldur efnasamband (DM4) sem hefur eiturvekanir á erfðaefni og hefur virk áhrif á frumur í skiptingu.

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með mirvetúxímab soravtansíni stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 g) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,11 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Klínískar rannsóknir á milliverkunum ELAHERE við önnur lyf hafa ekki verið gerðar.

DM4 er CYP3A4 hvarfefni. Samhliða notkun ELAHERE og öflugra CYP3A4 hemla getur aukið útsetningu fyrir ótengdu DM4 (sjá kafla 5.2), sem gæti aukið hættuna á aukaverkunum ELAHERE (sjá kafla 4.8). Ef ekki verður komist hjá notkun samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. seritíníbi, klaritrómýcíni, kobisístati, idelalísíbi, ítrakónazóli, ketókónazóli, nefasódóni, posakónazóli, rítónavíri, telitrómýcíni og vorikónazóli), skal hafa náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana. Öflugir CYP3A4 virkjar (t.d. fenýtóín, rífampisín og karbamazepín) geta dregið úr útsetningu fyrir ótengdu DM4.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir

Áður en meðferð með mirvetúxímab soravtansíni er hafin skal ganga úr skugga um hvort um þungun sé að ræða hjá sjúklingum.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með mirvetúxímab soravtansíni stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Með tilliti til verkunarháttar síns, getur mirvetúxímab soravtansín valdið fósturvísi/fósttri skaða þegar það er gefið þunguðum sjúklingi vegna þess að það inniheldur efnasamband (DM4) sem hefur eiturverkanir á erfðafni og hefur virk áhrif á frumur í skiptingu (sjá kafla 5.1 og 5.3). Þekkt er að mannaónæmisglóbúlín G (IgG) fer yfir fylgju og því getur mirvetúxímab soravtansín hugsanlega borist frá þunguðum sjúklingi til fósturs sem er að þroskast. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun mirvetúxímab soravtansíns hjá þunguðum sjúklingum til að upplýsa um áhættu í tengslum við lyfið. Engar dýrannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska voru gerðar með mirvetúxímab soravtansíni.

Ekki er mælt með því að gefa þunguðum sjúklingum ELAHERE og upplýsa skal sjúklinga um mögulega hættu fyrir fósttrið ef þeir verða þungaðir eða fyrirhuga þungun. Sjúklingar sem verða þungaðir verða að hafa samband við lækinn tafarlaust. Ef sjúklingur verður þungaður meðan á meðferð með ELAHERE stendur eða innan 7 mánaða eftir síðasta skammtinn, er mælt með nánu eftirliti.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort mirvetúxímab soravtansín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn vegna þess að þekkt er að mannaónæmisglóbúlín G (IgG) skilst út í brjóstamjól. ELAHERE má ekki nota meðan á brjóstagjöf stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi með mirvetúxímab soravtansíni eða DM4. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ELAHERE á frjósemi hjá mönnum. Hins vegar, með tilliti til þess að verkunarháttur ELAHERE leiðir til sundrunar örþípla og dauða frumna sem skipta sér ört, er möguleiki á lyfjatengdum áhrifum á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ELAHERE hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar finna fyrir sjóntruflunum, úttaugakvilla, þreytu eða sundli meðan á meðferð með mirvetúxímab soravtansíni stendur, skal gefa þeim fyrirhælt um að þeir eigi hvorki að aka né nota vélar fyrr en staðfest hefur verið að einkennin hafi algjörlega gengið til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar af mirvetúxímab soravtansíni voru þokusýn (43%), ógleði (41%), niðurgangur (39%), þreyta, (35%), kviðverkur (30%), glærukvilli (29%), augnþurrkur (27%), hægðatregða (26%), uppköst (23%), minnkuð matarlyst (22%), úttaugakvilli (20%), höfuðverkur (19%), þröttleysi (18%), hækkun á ASAT-gildi (16%) og liðverkir (16%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru millivefslungnabólga (4%), hindrun í smágirni (3%), hindrun í görnum (3%), vökví í fleiðruholi (2%), kviðverkur (2%), vökvaskortur (1%), hægðatregða (1%), ógleði (1%) vökví í kviðarholi (1%) og blóðflagnafæð (<1%).

Aukaverkanirnar sem algengast var að leiddu til þess að skammtur var minnkaður eða honum seinkað voru þokusýn (17%), glærukvilli (10%), augnþurrkur (5%), dauðkyrningafæð (5%), glærubólga (4%), ský á augasteini (3%), minnkuð sjónskerpa (3%), blóðflagnafæð (3%), úttaugakvilli (3%) og millivefslungnabólga (3%).

Meðferð var hætt varanlega vegna aukaverkunar hjá 12% sjúklinga sem fengu mirvetúxímab soravtansín, algengast var að það væri vegna áhrifa á meltingarfæri (4%), öndunarfæri, brjósthol og miðmæti (3%), blóð og eitla (1%), taugakerfi (1%) og augu (1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er byggð á samanlögðum gögnum úr 4 klínískum rannsóknum sem tóku til 682 sjúklinga með krabbamein í þekjuvef eggjastokka, eggjaleiðara eða frumkomið krabbamein í lífhimnu, (sem saman er vísað til sem krabbameins í þekjuvef eggjastokka (Epithelial Ovarian Cancer (EOC)) sem fengu meðferð með mirvetúxímab soravtansíni 6 mg/kg AIBW sem gefið var einu sinni á 3 vikna fresti. Miðgildi tímalengdar meðferðar með mirvetúxímab soravtansíni var 19,1 vika (á bilinu: 3 til 132 vikur).

Tíðni aukaverkana úr klínískum rannsóknum er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum, þar sem, eftir vandlegt mat, orsakasambengi milli lyfsins og aukaverkunarinnar er að minnsta kosti raunhæfur möguleiki.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks, þar sem það skiptir máli, eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Tafla yfir aukaverkanir af öllum stigum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mirvetúxímab soravtansíni í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Þvagfærasýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi, blóðflagnafæð
	Algengar	Daufkynningafæð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, blóðmagnesiúmlækkun
	Algengar	Blóðkalíúmlækkun, vökvaskortur
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Úttaugakvilli ¹ , höfuðverkur
	Algengar	Bragðskynstruflanir, sundl
Augu	Mjög algengar	Glærukvilli ² , ský á augasteini ³ , þokusýnartilvik ⁴ , ljósfælni, augnverkur, augnþurrkur ⁵
	Algengar	Óþægindi í augum ⁶
Æðar	Algengar	Hár blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Millivefslungnabólga ⁷ , mæði, hósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, kviðverkur ⁸ , hægðatregða, þaninn kviður, uppköst, ógleði
	Algengar	Vökvi í kviðarholi, maga- og vélindabakflæðissjúkdómur, munnbólga, meltingartruflanir
Lifur og gall	Algengar	Hækkun bílirúbíns í blóði
Húð og undirhúð	Algengar	Kláði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir
	Algengar	Vöðvaverkir, bakverkur, verkur í útlim, sinadrættir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
	Algengar	Hiti
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun alanín amínótransferasa
	Algengar	Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun gamma-glútamýltransferasa, þyngdartap
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð / ofnæmi ⁹

¹ Úttaugakvilli felur í sér minnkað húðskyn, úttaugakvilla, eiturverkanir á taugakerfi, húðskynstruflanir, hreyfiúttaugakvilla, skynhreyfiúttaugakvilla, skynúttaugakvilla og fjöltaugakvilla (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

² Glærukvilli felur í sér blöðru á glæru, útfellingar í glæru, sjúkdóm í glæru, örblöðrur í glæruþekju, skemmd í glæruþekju, glærueyðingu, ógegnsæi glæru, litun glæru, glærubólgu, millivefsglærubólgu, glærukvilla, skort á stofnfrumum í glæruþekju og glærubólguþetti (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

³ Ský á augasteini felur í sér ský á augasteini, ský á augasteini sem nær til vefjarins sem umlykur augasteininn, og ský á augasteini í kjarna augasteinsins (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

⁴ Þokusýnartilvik felur í sér sjónstillingarvandamál, tvísýni, fjarsýni, aldurstengd fjarsýni, ljósbrotsvandamál, þokusýn, sjónskerðingu, minnkaða sjónskerpu og augngrugg (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

⁵ Augnþurrkur felur í sér augnþurrk og minnkaða tármyndun (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

⁶ Óþægindi í augum felur í sér ertingu í augum, kláða í augum, tilfinningu um aðskotahlut í auga og óþægindi í augum (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

⁷ Millivefslungnabólga felur í sér millivefslungnasjúkdóm, trefjunarlungnabólgu, millivefslungnabólgu, lungnatrefjun og öndunarbílun (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

⁸ Kviðverkur felur í sér óþægindi í kvið, kviðverk, verk í neðri hluta kviðar og verk í efri hluta kviðar.

⁹ Innrennslistengd viðbrögð/ofnæmi felur í sér ofnæmi í þröngum skilningi SMQ (Standardised MedDRA Queries) og andlitsroða, roða og roða á augnlokum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Augnkvillar

Aukaverkanir á augu (samsafn kjörheita) komu fram hjá 59% sjúklinga með krabbamein í þekjuvef eggjastokka (EOC) sem fengu meðferð með mirvetúxímab soravtansíni. Ellefu prósent (11%) sjúklinga fengu 3. stigs aukaverkanir á augu og <1% fengu 4. stigs tilvik. Algengustu ≥3. stigs aukaverkanir á augu voru þokusýn og glærukvilli (báðar 5%, samsafn kjörheita) og ský á augasteini (4%).

Miðgildi tímans fram að upphafi fyrstu aukaverkunar á augu var 5,1 vika (á bilinu: 0,1 til 68,6). Hjá þeim sjúklingum sem fengu aukaverkanir á augu, gengu þær fullkomlega til baka hjá 53% sjúklinga (0. stigs) og hjá 38% gengu þær til baka að hluta til (skilgreint sem minnkun alvarleika um eitt eða fleiri stig frá versta stiginu). Við síðustu eftirfylgni höfðu 0,3% sjúklinga (2/682) ≥3. stigs aukaverkanir á augu (1 sjúklingur með 3. stigs minnkaða sjónskerpu og 1 sjúklingur með 4. stigs ský á augasteini).

Aukaverkanir á augu leiddu til þess að skammti var seinkað hjá 24% sjúklinga og skammtur var minnkaður hjá 15% sjúklinga. Aukaverkanir á augu leiddu til þess að meðferð með mirvetúxímab soravtansíni var hætt varanlega hjá 1% sjúklinga.

Millivefslungnabólga

Millivefslungnabólga (samsafn kjörheita) komu fram hjá 10% sjúklinga með krabbamein í þekjuvef (EOC) sem fengu meðferð með mirvetúxímab soravtansíni, þar með talið 0,9% sjúklinga (6/682) með 3. stigs tilvik og 0,2% sjúklinga (1/682) með 4. stigs tilvik. Tveir sjúklingar (0,3%) dóu vegna öndunarbílunar. Einn sjúklingur (0,2%) dó vegna öndunarbílunar við þær aðstæður að um 1. stigs millivefslungnabólgu var að ræða og meinvörp í lungum sem voru staðfest við krufningu. Einn sjúklingur (0,2%) dó vegna öndunarbílunar af óþekktum orsökum án samhliða millivefslungnabólgu.

Miðgildi tímans fram að upphafi millivefslungnabólgu var 18,1 vika (á bilinu 1,6 til 97,0). Millivefslungnabólga leiddi til þess að skammti mirvetúxímab soravtansíns var seinkað hjá 3%, skammtur var minnkaður hjá 1% og meðferð varanlega hætt hjá 3% sjúklinga.

Úttaugakvilli

Úttaugakvilli (samsafn kjörheita) kom fram hjá 36% sjúklinga með krabbamein í þekjuvef (EOC) sem fengu meðferð með mirvetúxímab soravtansíni í öllum klínískum rannsóknum; 3% sjúklinga fengu 3. stigs úttaugakvilla.

Miðgildi tímans fram að upphafi úttaugakvilla var 5,9 vikur (á bilinu 0,1 til 126,7). Úttaugakvilli leiddi til þess að skammti mirvetúxímab soravtansíns var seinkað hjá 2%, skammtur var minnkaður hjá 4% og meðferð varanlega hætt hjá 0,7% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin þekkt meðferð/mótefni er til við ofskömmtnun mirvetúxímab soravtansíns. Ef um ofskömmtnun er að ræða verður að hafa náði eftirlit með teiknum og einkennum um aukaverkanir og hefja viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemprunar, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna. ATC-flokkur: L01FX26

Verkunarháttur

Mirvetúxímab soravtansín er efnasamband lyfs og mótefnis. Mótefnið er tilbúið IgG1 sem beinist gegn alfa-viðtaka fólats (folate receptor alpha, FR α). Verkun mótefnishlutans er að bindast FR α viðtökum sem eru tjáðir á yfirborði krabbameinsfrumna í eggjastokkum. DM4 er örpípluhemill sem er festur við mótefnið með kljúfanlegum tengli. Við bindingu við FR α , fer mirvetúxímab soravtansín inn í frumuna og losar DM4 inni í frumunni með próteinsundrandi klofningi. DM4 truflar örpíplukerfið innan frumunnar, sem leiðir til þess að frumuferillinn stöðvast og fruman deyr.

Lyfhrif

Raflífeðilsfræði hjarta

Við samþykktan ráðlagðan skammt, olli mirvetúxímab soravtansín ekki meðalaukningu >10 msek. á QTc-bilinu samkvæmt niðurstöðum C-QTc greiningar (concentration-QTc analysis).

Verkun og öryggi

Rannsókn IMGN853-0416 (MIRASOL)

Verkun og öryggi mirvetúxímab soravtansíns var rannsakað í rannsókn IMGN853-0416, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri, tveggja arma, 3. stigs rannsókn með virku samanburðarlyfi sem gerð var hjá sjúklingum með platínuónæmt langt gengið krabbamein í þekjuvef/háluhimnum eggjastokka, frumkomið krabbamein í lífhimnu eða krabbamein í eggjaleiðurum á háu stigi, sem voru með æxli (þar með talið úr vefjasafni) sem voru FR α -jákvæð samkvæmt FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx prófinu ($\geq 75\%$ af lífvænlegum æxlisfrumum með miðlungsmikla (2) og/eða mikla (3) himnulitun samkvæmt mótefnalitun vefja.

Krabbamein í þekjuvef (EOC) sem kom aftur innan 6 mánaða eftir síðasta skammtinn af platínu var skilgreindur sem platínuónæmur sjúkdómur.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með frumkominn sjúkdóm sem kom aftur eftir platínumeðferð, sjúklinga með ECOG ≥ 2 og sjúklinga með virka eða langvinna glærusjúkdóma, augnsjúkdóma sem þörfuðust viðvarandi meðferðar, úttaugakvilla á ≥ 2 . stigi eða millivefslungnasjúkdóm án sýkingar/millivefslungnabólgu.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort ELAHERE 6 mg/kg aðlagaðrar kjörþyngdar (AIBW) í bláæð (N=227) á degi 1 í hverri 3 vikna lotu eða eina af eftirfarandi krabbameinslyfjameðferðum (N=226) samkvæmt ákvörðun rannsakandans fyrir slembiröðun.

- Paclitaxel (Pac) 80 mg/m² gefið einu sinni í viku í 4 vikna lotu;
- Pegýlerað lípósómal doxórúbicín (PLD) 40 mg/m² gefið einu sinni á 4 vikna fresti;
- Tópótekan (Topo) 4 mg/m² gefið á dögum 1, 8, og 15 á 4 vikna fresti eða 1,25 mg/m² í 5 daga samfelld á dögum 1 til 5 í hverri 21. dags lotu.

Slembiröðun var lagskipt eftir fjölda fyrri meðferða (1 samanborið við 2 samanborið við 3) og eftir vali rannsakandans á krabbameinslyfjameðferð (Pac samanborið við PLD samanborið við Topo). Meðferð var gefin þangað til sjúkdómur versnaði, andlát átti sér stað, samþykki var dregið til baka eða óásættanlegar eiturveirkanir komu fram.

Aðalmatið á verkun var lifun án versnunar (progression free survival, PFS) að mati rannsakandans samkvæmt RECIST 1.1 skilyrðum. Aukalykilmat á verkun var hlutlæg tíðni svörunar (objective response rate, ORR) og heildarlifun (overall survival, OS).

Alls var 453 sjúklingum slembiraðað. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu 29 til 88 ár) og sjúklingarnir voru flestir hvítir (66%; 12% voru asískir). Flestir sjúklinganna (80%) höfðu eggjastokkakrabbamein upprunnið í þekjuvef; 11% í eggjaleiðurum; 8% frá frumkomnu krabbameini í lífhimnu; í öllum tilvikum (100%) var um að ræða mein á háu stigi með vefjafræðilegum einkennum í háluhimnum (serous histology). Um það bil helmingur sjúklinga (47%) hafði fengið 3 fyrri altækar meðferðir, 39% hafði fengið 2 fyrri meðferðir og 14% sjúklinga 1 fyrri meðferð. Meirihluti sjúklinga fékk fyrri pólý-ADP ribósapólýmerasa (PARP) hemil (55%) og fyrri meðferð með bevacízumabi (62%). Platínulausa tímabilið eftir síðustu meðferð hjá sjúklingunum var ≤3 mánuðir hjá 41% sjúklinga og 3 til 6 mánuðir hjá 58% sjúklinga. Fimmtíu og fimm prósent (55%) sjúklinga voru með ECOG frammistöðumat sem var 0, en 44% voru með ECOG sem var 1.

Aðalgreiningin sýndi tölfræðilega marktækan ávinning m.t.t. lifunar án versnunar og heildarlifunar hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ELAHERE samanborið við IC krabbameinslyfjameðferð.

Í töflu 5 eru niðurstöður verkunar úr rannsókn IMGN853-0416 (MIRASOL) teknar saman.

Tafla 5: Niðurstöður verkunar úr rannsókn IMGN853-0416

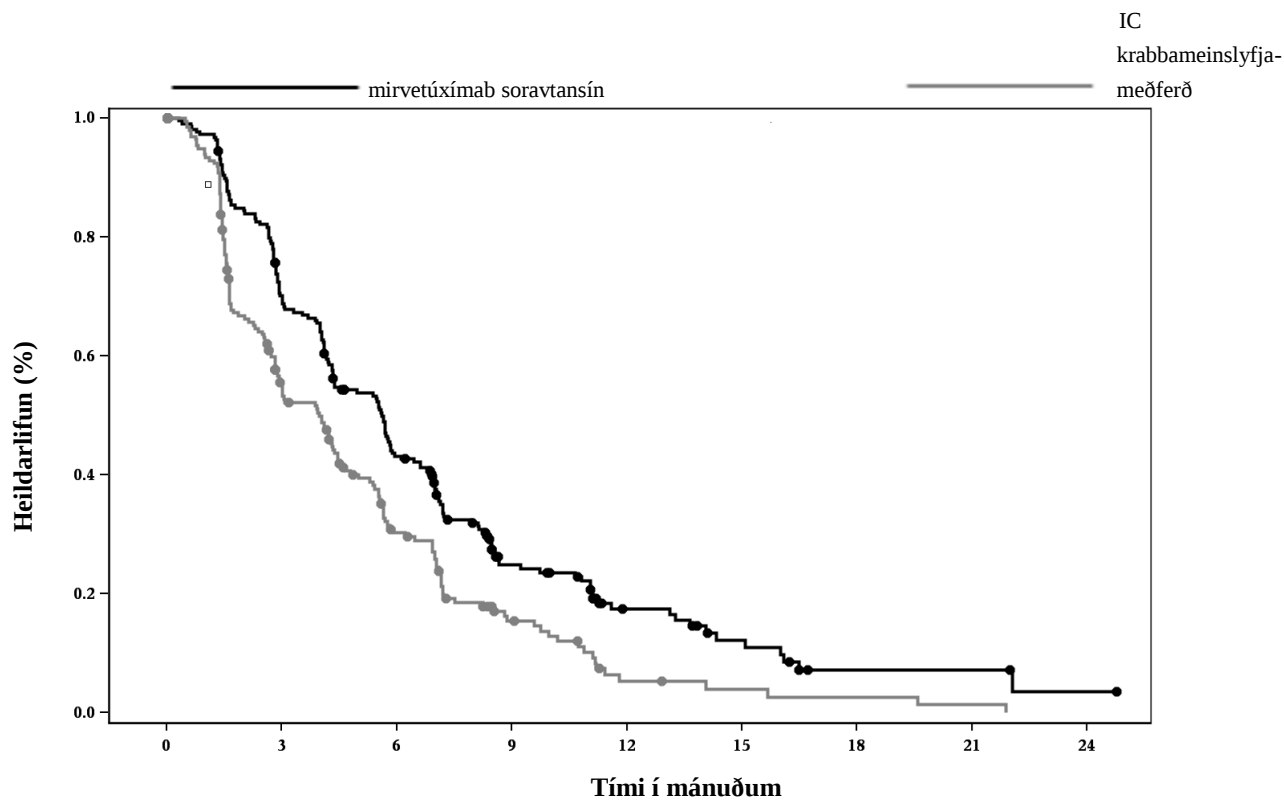
Verkunarbreyta	ELAHERE N=227	IC krabbameinslyfjameðferðir N=226
Lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda		
Fjöldi tilvika (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-gildi	<0,0001	
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-gildi	0,0046*	

Lokadagur gagna 6. mars 2023.

*: fyrirfram skilgreind mörk verkunar = 0,01313; tvíhliða (aðlagð að fjölda dauðsfalla 204).

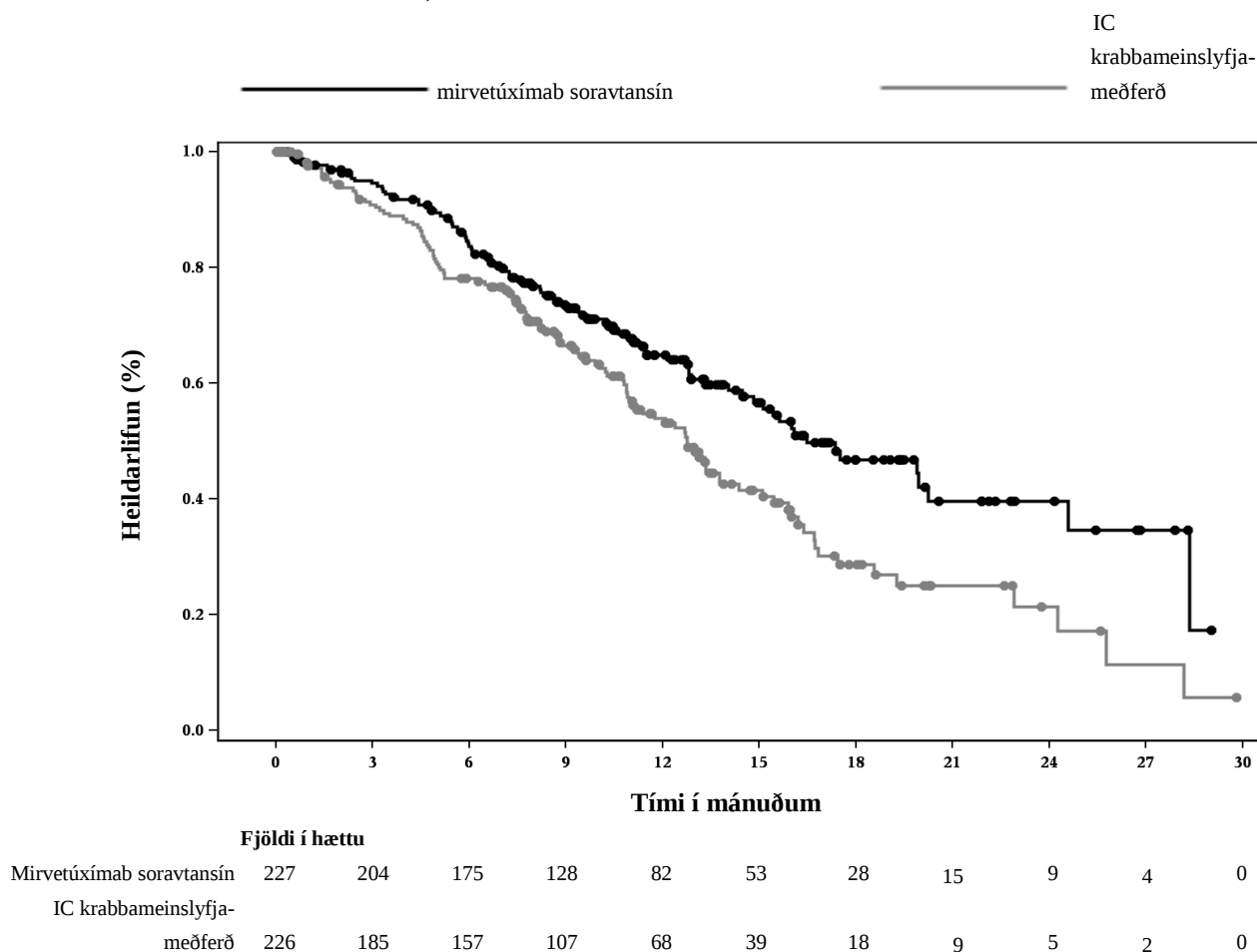
Kaplan Meier línurit fyrir mat rannsakanda á lifun án versnunar (miðgildi eftirfylgni var 11,2 mánuðir) og heildarlifun (miðgildi eftirfylgni var 13,1 mánuður) eru sýnd á mynd 1 og mynd 2.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar eftir meðferðararmi í MIRASOL (þýði sem ætlunin var að meðhöndla)



	Fjöldi í hættu								
Mirvetúxímab soravtansín	227	151	89	38	18	10	3	3	1
IC krabbameinslyfja-meðferð	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Mynd 2: Kaplan-Meier línurit fyrir heildarlífun eftir meðferðararmi í MIRASOL (þýði sem ætlunin var að meðhöndla)



Samkvæmt lýsandi viðbótargreiningu með miðgildi eftirfylgni sem var 20,3 mánuðir voru niðurstöður heildarlífunar í samræmi við aðalgreininguna.

Ónæmissvörun

Algengt var að mótefni greindust gegn lyfinu. Ekkert kom fram sem benti til áhrifa mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi, hins vegar eru gögn enn takmörkuð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ELAHERE hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í eggjastokkum, krabbameini í eggjaleiðurum og krabbameini í lífhimnu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfin voru metin eftir að sjúklingunum voru gefnir skammtar sem voru 0,161 mg/kg til 8,71 mg/kg aðlagðar kjörþyngdar, af mirvetúxímab soravtansíni (þ.e. 0,0268-faldur til 1,45-faldur samþykktur ráðlagður skammtur sem er 6 mg/kg aðlagðar kjörþyngdar), nema annað sé tekið fram.

Í töflu 6 eru teknar saman breytur fyrir útsetningu fyrir mirvetúxímab soravtansíni, ótengdu DM4 og umbrotsefni þess S-metýl-DM4, eftir fyrstu lotuna (3 vikur), eftir að sjúklingum voru gefin 6 mg/kg af mirvetúxímab soravtansíni. Hámarksþéttni mirvetúxímab soravtansíns kom fram þegar leið að lokum innrennslisgjafarinnar, en hámarksþéttni ótengds DM4 kom fram daginn eftir innrennslis mirvetúxímab soravtansíns og hámarksþéttni S-metýl-DM4 kom fram um það bil 3 dögum eftir gjöf mirvetúxímab soravtansíns. Þéttni mirvetúxímab soravtansíns, DM4 og S-metýl-DM4 náði jafnvægi eftir

1 meðferðarlotu. Uppsöfnun mirvetúxímab soravtansíns, DM4 og S-metýl-DM4 var hverfandi eftir endurtekna gjöf mirvetúxímab soravtansíns.

Tafla 6: Breytur sem sýna útsetningu fyrir mirvetúxímab soravtansíni, ótengdu DM4 og S-metýl-DM4 eftir fyrstu meðferðarlotu með 6 mg/kg af mirvetúxímab soravtansíni

	Mirvetúxímab soravtansín Meðaltal (±staðalfrávik)	Ótengt DM4 Meðaltal (±staðalfrávik)	S-metýl-DM4 Meðaltal (±staðalfrávik)
$C_{\max}$	137,3 (±62,3) µg/ml	4,11 (±2,29) ng/ml	6,98 (±6,79) ng/ml
AUC_{τ}	20,65 (±6,84) klst.*mg/ml	530 (±245) klst.*ng/ml	1.848 (±1.585) klst.*ng/ml

$C_{\max}$ = hámarksþéttni, AUC_{τ} = svæði undir þéttniferli samanborið við tímaferil á skömmunartímabilinu (21 dagur).

Frásög

Mirvetúxímab soravtansín er gefið með innrennsli í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál (±staðalfrávik) mirvetúxímab soravtansíns við jafnvægi var 2,63 (±2,98) l. Binding DM4 og S-metýl-DM4 við mannaprótein í plasma var >99%, *in vitro*.

Umbrot

Búið er við að einstofna mótefnishluti mirvetúxímab soravtansíns umbroti í lítill peptíð eftir niðurbrotsferlum. Ótengt DM4 og S-metýl-DM4 umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Í plasma hjá mönnum, voru DM4 og S-metýl-DM4 aðalumbrotsefni í blóði, en þau stóðu fyrir 0,4% og 1,4% af AUC-gildi mirvetúxímab soravtansíns, í sömu röð.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun mirvetúxímab soravtansíns úr plasma var að meðaltali (±staðalfrávik) 18,9 (±9,8) ml/klst. Lokahelmingunartími mirvetúxímab soravtansíns eftir fyrsta skammtinn var að meðaltali 4,9 dagar. Heildarúthreinsun ótengds DM4 úr plasma var að meðaltali (±staðalfrávik) 14,5 (±4,5) l/klst. og lokahelmingunartími var að meðaltali 2,8 dagar. Heildarúthreinsun ótengds S-metýl-DM4 úr plasma var að meðaltali (±staðalfrávik) 5,3 (±3,4) l/klst. og lokahelmingunartími var að meðaltali 5,1 dagar. *In vitro* og forklínískar *in vivo* rannsóknir sýna að DM4 og S-metýl-DM4 umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og brotthvarf verður með útskilnaði í galli í saur.

Sérstakir hópar

Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum mirvetúxímab soravtansíns eftir aldri (32 til 89 ár), kynþætti (hvítir, svartir eða asískir), líkamsþyngd (36 til 136 kg), vægt skertri lifrarstarfsemi (heildarbílirúbín ≤eðlileg eftir mörk og hvaða ASAT-gildi sem var >eðlileg efri mörk eða heildarbílirúbín >1-föld til 1,5-föld eðlileg efri mörk og hvaða ASAT-gildi sem var), eða vægt eða miðlungsmikið skertri nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥30 og <90 ml/mín.). Lyfjahvörf mirvetúxímab soravtansíns hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbílirúbín >1,5 eðlileg efri mörk ásamt hvaða ASAT-gildi sem er) eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15 til 30 ml/mín.) eru óþekkt.

Lyfjamilliverkanir

In vitro rannsóknir

Cýtókróm P450 (CYP) ensím: Ótengt DM4 er tímaháður hemill á CYP3A4. Ótengt DM4 og S-metýl-DM4 eru ekki beinir hemlar á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A. DM4 og S-metýl-DM4 eru ekki virkjar CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

Ferjupróteinakerfi: Ótengt DM4 og S-methyl-DM4 eru hvarfefni P-gp, en eru ekki hemlar á P-gp.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Marklíffæri sem eftir gjöf staks skammts af mirvetúxímab soravtansíni í krabbaloðöpum takmörkuðust við húð og frumupurrð í beinmerg og eitilvef. Gjöf endurtekinna skammta hjá krabbaloðöpum og gæludýrakaninum (Dutch-belted) benti einnig til áhrifa á augu, þ.m.t. örblöðrur í glæru, litun, rýrnun og hrönnun/drep í þekjuvef glæru. Þessi áhrif voru háð því hve kröftug meðferðin var (skammtastærð og skammtaáætlun) með færri heildaráhrifum og bata þessara áhrifa á 3 vikna skammtatímabilinu (í klínísku skammtaáætluninni).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa hvorki verið gerðar með mirvetúxímab soravtansíni né DM4.

DM4 og S-metýl-DM4 voru ekki stökkbreytingavaldandi í prófi fyrir víxluðum stökkbreytingum hjá bakteríum (Ames-prófi). DM4 og S-metýl-DM4 ollu örkjörnum í fjöllita rauðum blóðkornum.

Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska hafa ekki verið gerðar með mirvetúxímab soravtansíni.

Hvorki hafa verið gerðar rannsóknir á frjósemi með mirvetúxímab soravtansíni né DM4. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ELAHERE á frjósemi hjá mönnum. Hins vegar, með tilliti til þess að verkunarháttur ELAHERE leiðir til sundrunar örpípla og dauða frumna sem skipta sér ört, er möguleiki á lyfjatengdum áhrifum á frjósemi.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Ísedíksýra (E260)
Natríumasetat (E262)
Súkrósi
Pólýsorbit 20 (E432)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

ELAHERE er ósamrýmanlegt við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Lyfinu má ekki blanda við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

5 ár.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlifræðilegan stöðugleika eftir þynningu í 1 mg/ml til 2 mg/ml í 8 klst. við 15 °C - 25 °C eða í 24 klst. við 2 °C - 8 °C og eftir það í 8 klst. við 15 °C - 25 °C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina strax, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið upprétt í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með bútýlgúmmítappa og álinnsigli með kóngabláu pólýprópýlen loki sem smellt er af, sem inniheldur 20 ml af innrennslisþykkn, lausn.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

ELAHERE er frumuskemmandi lyf. Fylgja skal viðeigandi sérstakri meðhöndlun og verklagi við förgun.

Undirbúningur

- Reiknið út skammtinn (mg) (samkvæmt aðlagðri kjörþyngd sjúklings), því heildarrúmmáli (ml) af lausn sem þörf er á og fjölda hettuglasa af ELAHERE sem þarf (sjá kafla 4.2). Það þarf fleiri en eitt hettuglas fyrir heilan skammt.
- Takið ELAHERE hettuglösin úr kæli og látið þau ná stofuhita.
- Innrennslislyf skal skoða með tilliti til agna og litabreytinga áður en þau eru gefin, þegar lausn og ílát leyfa. ELAHERE er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus lausn.
- Lyfið á ekki að nota ef um litabreytingar er að ræða, lausnin er skýjuð, eða ef aðskotaagnir eru til staðar.
- Hvirflið hverju hettuglasi varlega og skoðið það áður en útreiknað rúmmál fyrir skammt af ELAHERE er dregið upp til frekari þynningar. Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið útreiknað rúmmál fyrir skammt af ELAHERE upp við smitgát til frekari þynningar. Hvert hettuglas inniheldur rúmlega uppgefið rúmmál til þess að hægt sé að draga upp áletrað rúmmál.
- ELAHERE inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu ætlað til einnar notkunar. Fargið ónotaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.

Þynning

- ELAHERE verður að þynna fyrir lyfjagjöf, með 5% glúkósa, í lokastyrkleika 1 mg/ml til 2 mg/ml.
- ELAHERE er ekki samrýmanlegt við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. ELAHERE má ekki blanda við nein önnur lyf eða innrennslisvökva.
- Ákvarðið það rúmmál 5% glúkósa sem þarf til að ná þynningu í lokastyrkleika virka efnisins. Fjarlægjið annaðhvort umframrúmmál 5% glúkósa úr áfylltum innrennslispoka eða bætið

útreiknuðu rúmmáli af 5% glúkósa í tóman smitsæfðan innrennslispoka. Bætið síðan útreiknaða rúmmálinu af ELAHERE skammti í innrennslispokann.

- Blandið þynntu lausninni varlega saman með því að hvolfa pokanum nokkrum sinnum til að tryggja jafna blöndun. Ekki má hrista eða ýfa lausnina.
- Ef þynnta innrennslislausnin er ekki notuð strax skal geyma lausnina í samræmi við kafla 6.3. Ef lausnin er geymd í kæli skal láta innrennslispokann ná stofuhita fyrir lyfjagjöf. Eftir kælingu skal gefa þynntar innrennslislausnir innan 8 klst. (að innrennslistíma meðtöldum).
- Ekki má frysta tilbúnu innrennslislausnina.

Lyfjagjöf

- Skoðið ELAHERE innrennslispoka með tilliti til agna og litabreytinga fyrir lyfjagjöf.
- Gefið lyfjaforgjöf áður en ELAHERE er gefið (sjá kafla 4.2).
- Gefið ELAHERE eingöngu með innrennsli í bláæð, með 0,2 µm eða 0,22 µm innbyggðri síu úr pólýetersúlfóni (PES). Skiptið ekki út fyrir önnur himnuefni.
- Forðast skal notkun lyfjagjafarbúnaðar sem inniheldur dí-2-etylhexýlpalat (DEHP).
- Gefið upphafsskammtinn með innrennsli í bláæð á hraðanum 1 mg/mín. Ef það þolist vel eftir 30 mínútur á hraðanum 1 mg/mín. má auka innrennslishraðann í 3 mg/mín. Ef það þolist vel eftir 30 mín. á hraðanum 3 mg/mín. má auka innrennslishraðann í 5 mg/mín.
- Ef engin innrennslitengd viðbrögð koma fram af fyrri skammti skal byrja síðari innrennsli á þeim hámarkshraða sem þoldist og síðan má auka innrennslishraðann í allt að hámarkshraða, 5 mg/mín. eftir því sem sjúklingurinn þolir.
- Eftir innrennslið skal skola innrennslisslönguna með 5% glúkósa til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn. Ekki má nota neina aðra innrennslisvökva til skolunar.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1866/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. nóvember 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

og

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

ELAHERE 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
mirvetúxímab soravtansín

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 5 mg af mirvetúxímab soravtansíni. Eitt hettuglas inniheldur 100 mg af mirvetúxímab soravtansíni í 20 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: ísediksýra (E260), natríumasetat (E262), súkrósi, pólýsorbit 20 (E432), vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
100 mg/20 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. GEYMIÐ LYFIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi
Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1866/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ELAHERE 5 mg/ml sæft þykkni
mirvetúxímab soravtansín
Til notkunar i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. notkun eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/20 ml

6. ANNÐ

Frumuskemmandi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

ELAHERE 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn mirvetúxímab soravtansín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ELAHERE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ELAHERE
3. Hvernig þér verður gefið ELAHERE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ELAHERE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ELAHERE og við hverju það er notað

Upplýsingar um ELAHERE

ELAHERE er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið mirvetúxímab soravtansín.

Við hverju ELAHERE er notað

ELAHERE er notað til meðferðar hjá fullorðnum með eftirfarandi krabbamein:

- krabbamein í eggjastokkum
- krabbamein í eggjaleiðurum (öðrum af tveimur löngum, grönnum leiðurum sem tengja eggjastokkana við legið)
- frumkomið krabbamein í lífhimnu (krabbamein sem myndast í vef sem hylur kviðvegginn að innanverðu og líffærin í kviðnum og hefur ekki dreifst þaðan til annarra staða í líkamanum).

Það er notað fyrir sjúklinga eru með krabbameinsfrumur sem hafa prótein á yfirborðinu sem nefnist fólát alfa-viðtaki (FR α) og hafa fram að þessu ekki svarað eða svara ekki lengur meðferð með krabbameinslyfjum sem „byggjast á platínu“ og sem hafa þegar fengið eina til þrjár fyrri meðferðir.

Verkun ELAHERE

ELAHERE verkar með því að finna og bindast krabbameinsfrumum sem eru með FR α prótein. Þetta getur stöðvað vöxt krabbameinsfrumna og hjálpað til við að stöðva dreifingu sjúkdómsins.

Læknirinn mun ganga úr skugga um að gerð hafi verið rannsókn sem staðfestir að þú sért hæf/-ur til að fá ELAHERE. Þessi rannsókn er gerð á vef sem tekinn er með vefjasýni úr æxlinu. Ef vefur hefur verið varðveittur frá fyrri aðgerð eða vefjasýnatöku er hægt að gera rannsóknina á þeim vef.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef þú ert með spurningar um hvernig ELAHERE virkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað fyrir þig.

2. Áður en byrjað er að nota ELAHERE

Þú mátt ekki fá ELAHERE

- ef þú ert með ofnæmi fyrir mirvetúxímab soravtansíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en þér er gefið ELAHERE, ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú

- ert með sjón- eða augnvandamál sem þú tekur lyf við eða sem þarfnast eftirlits
- ert með taugaskemmdir í handleggjum eða fótleggjum; einkennin geta m.a. verið dofi, stingir eða máttleysi
- ert þunguð, heldur að þú gætir verið þunguð eða ætlar að verða þunguð. Það er vegna þess að ELAHERE gæti skaðað ófædda barnið þitt.

Leitaðu læknishjálp án tafar ef þú færð einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4) meðan á meðferð stendur eða eftir meðferðina:

- **Augnvandamál:** ELAHERE getur valdið alvarlegum augnvandamálum eins og sjóntapi, skemmdum á glæru (gegnæja laginu fremst á auganu; glærukvilli), augnþurrki, óeðlilegri næmni fyrir ljósi (ljósfælni) eða verkjum í augum. Mikilvægt er að þú látir tafarlaust vita um öll ný eða versnandi augnvandamál fyrir upphaf hvernar meðferðarlötu. Til að hjálpa til vegna sumra af þessum vandamálum er mælt með því að þú notir smyrjandi augndropa meðan á meðferð stendur. Ef þú færð aðrar aukaverkanir á augun gæti lækinn mælt með viðbótaaugndropum sem innihalda barkstera. Þú munt fá skoðun hjá augnlækni áður en meðferð hefst. Þú mátt ekki nota snertilinsur (augnlinsur) meðan á meðferð með ELAHERE stendur nema lækinn eða augnlæknir ráðleggi þér það. Sjá meiri upplýsingar undir „Augu“ í kafla 3.
- **Bólga í lungum:** Alvarleg, lífshættuleg örmyndun í lungum (millivefslungnasjúkdómur), þar með talið bólga í lungum getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með ELAHERE. Læknirinn mun hafa eftirlit með þér með tilliti til einkenna um bólgu í lungum. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð hósta, hvæsandi öndun, verk fyrir brjósti eða öndunarerfiðleika.
- **Taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum:** Taugaskemmdir í handleggjunum og fótleggjunum geta verið alvarlegar hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með ELAHERE. Læknirinn mun hafa eftirlit með þér með tilliti til taugaskemmda. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einkenni um taugaskemmdir svo sem tilfinningu um dofa, stingi, náladofa (húðskynstruflanir), sviða, verk, vöðvamáttleysi eða óþægilega, óeðlilega tilfinningu um snertingu (snertiskynstruflanir) í handleggjum eða fótleggjum.
- **Innrennslistengd viðbrögð:** Þau geta komið fyrir á meðan þú ert að fá ELAHERE innrennsli eða stuttu eftir það. Til að lágmarka hættuna á þessum viðbrögðum mun lækinn gefa þér lyf, sjá „Lyf sem gefin eru fyrir innrennsli“ í kafla 3. Ef alvarleg viðbrögð koma fram mun lækinn stöðva innrennslið án tafar og gefa þér lyf til meðferðar við viðbrögðunum.

Ef þú færð einhverjar af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum mun lækinn bíða með meðferðina eða minnka skammta þangað til einkennin ganga til baka. Í alvarlegri tilvikum verður meðferð hætt varanlega.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum eða unglingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða ELAHERE

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á við um:

- lyf sem eru fengin með eða án lyfseðils
- vítamín og jurtabætiefni.

Þetta er vegna þess að sum lyf geta haft áhrif á hvernig ELAHERE virkar. ELAHERE getur líka haft áhrif á hvernig önnur lyf virka.

Eftirfarandi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum ELAHERE með því að auka magn ELAHERE í blóðinu. Þessi lyf eru m.a.:

- ceritíníð (til að veita meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð)
- claritromýcín (til að veita meðferð við bakteríusýkingum)
- cobícístat, rítónavír (til að veita meðferð við HIV/AIDS)
- idelalísíð (til að veita meðferð við tilteknum blóðkrabbameinum)
- ítrakónasól, ketókónasól, posakónasól, vorikónasól (til að veita meðferð við sveppasýkingum)
- nefazódón (til að veita meðferð við þunglyndi)
- telitromýcín (til að veita meðferð við sýkingu sem kallast samfélagslungnabólga)

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Ekki má nota ELAHERE á meðgöngu vegna þess að það gæti skaðað ófædda barnið.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð:

- Verður þú beðin um að taka þungunarpróf áður en þú byrjar á meðferð með ELAHERE.
- Verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammtinn af ELAHERE.
- Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur eða innan 7 mánaða eftir síðasta skammtinn af ELAHERE.
- Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir síðasta skammtinn. ELAHERE getur borist í brjóstamjól.
- Ekki er vitað hvort lyfið hefur áhrif á getu þína til að verða þunguð (frjósemi). Hins vegar, vegna þess hvernig lyfið virkar, eru frjósemisvandamál vegna meðferðar með lyfinu möguleg.

Akstur og notkun véla

ELAHERE gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ekki aka eða nota verkfæri eða vélar ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum fyrir en eftir að þau eru fullkomlega horfin:

- þokusýn
- taugaskemmdir sem valda verkjum, dofa eða máttleysi í höndum, handleggjum eða fótum
- mikil þreyta
- eða sundl.

ELAHERE inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 g) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

ELAHERE inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 2,11 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi. Pólýsorbát getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Ræddu við lækinn ef þú ert með eitthvað þekkt ofnæmi.

3. Hvernig þér verður gefið ELAHERE

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af notkun krabbameinslyfja mun gefa þér ELAHERE.

Þú munt fá ELAHERE með innrennsli (dreypi) í bláæð.

- Læknirinn mun reikna út skammtinn þinn samkvæmt líkamsþyngd þinni.
- Þér verður gefið innrennsli einu sinni á 3 vikna fresti, í 21 dags meðferðarlotum.

- Hvert innrennsli tekur á bilinu 2 til 4 klukkustundir.

Þér verður gefið ELAHERE eins lengi og lækinn þinn telur að þú hafir ávinning af meðferðinni.

Lyf sem gefin eru fyrir innrennsli

Lækinn mun gefa þér eftirfarandi lyf um það bil 30 mínútum fyrir hvert innrennsli:

- Barkstera (svo sem dexametasón) til forvarnar gegn bólgu
- Andhistamín (svo sem dífenhýdramín) til forvarnar gegn ofnæmisviðbrögðum
- Hitalækkandi lyf (svo sem parasetamól), til að lækka hita.

Lækinn gæti ef til vill einnig gefið þér barkstera daginn fyrir innrennslið ef þú hefur einhvern tíma fengið innrennslistengd viðbrögð.

Lækinn mun einnig gefa þér lyf til að draga úr ógleði og uppköstum, fyrir og eftir hvern skammt eftir þörfum.

Augu

Augnlæknir mun framkvæma **augnskoðun** áður en þú byrjar á meðferð með ELAHERE.

- Fyrir hverja 21. dags meðferðarlota er mikilvægt að þú látir lækinn eða augnlækinn vita ef þú ert með einhver ný eða versnandi augnvandamál.
- Ef þú færð væg eða veruleg augnvandamál meðan á meðferð stendur, gæti lækinn minnkað skammtinn þinn af ELAHERE þangað til augnvandamálin lagast.
- Lækinn gæði aðlagð ELAHERE meðferðina, gert hlé á henni, eða hætt henni varanlega, ef augnvandamálin versna.

Snertilinsur

- Notaðu ekki snertilinsur meðan á meðferð með ELAHERE stendur, nema lækinn eða augnlækinn segi þér að gera það.

Augndropar

- Mælt er með því að þú notir smyrjandi augndropa eftir þörfum á meðan þú ert á meðferð með ELAHERE. Ef þú finnur fyrir vægum eða verulegum aukaverkunum á augu gæti lækinn mælt með því að þú notir augndropa sem innihalda stera.
 - Notaðu augndropana samkvæmt fyrirmælum læknisins.
 - Bíddu í að minnsta kosti 15 mínútur eftir að þú notar augndropana sem innihalda stera áður en þú notar smyrjandi augndropa.

Breytingar á skammti ef aukaverkanir koma fram

Lækinn mun aðlaga skammtinn af ELAHERE ef þú færð einhverjar aukaverkanir (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

Ef notaður er stærri skammtur af ELAHERE en mælt er fyrir um

Þar sem lækinn eða sérhæfður hjúkrunarfræðingur gefur þér innrennslið er ofskömmtun mjög ólíkleg. Ef þú færð of mikið af lyfinu mun lækinn hafa náð eftirlit með þér.

Ef ELAHERE skammtur gleymist

Ef þú gleymir innrennslistímanum þínum eða missir af honum, hringdu þá í lækinn eða sjúkrastofnunina til að panta nýjan tíma eins fljótt og mögulegt er. Ekki bíða fram að næsta áætluðum tíma. Til að meðferðin hafi fulla verkun er mjög mikilvægt að missa ekki úr skammt, nema lækinn gefi fyrirmæli um það.

Ef hætt er að nota ELAHERE

Þú átt ekki að hætta á meðferðinni án þess að tala fyrst við lækinn.

Meðferð með ELAHERE þarfnast venjulega nokkurra meðferðarlota. Fjöldi innrennslisgjafa sem þú færð fer eftir því hvernig krabbameinið bregst við meðferðinni. Þess vegna átt þú að halda áfram að fá

meðferð með ELAHERE jafnvel þó að þú sjáir einkennin þín lagast, þangað til lækinn ákveður að hætta skuli meðferð með ELAHERE.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita strax ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum. Þú gætir fengið bara eina eða sumar af þessum aukaverkunum. Einkenni geta m.a. verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Augnvandamál:** skemmdir á glæru (glæra, ysta laginu á auganu) (glærukvilli), ský á augasteini (drer), þokusýn, ljósnæmi (ljósfælni), augnverkur og augnþurrkur.
- **Bólga í lungum:** öndunarerfiðleikar, hósti og örvefsmyndun í lungum (sem sést á röntgenmynd). Önnur einkenni sem eru vegna lítills súrefnis í blóðinu geta m.a. verið ringlun, tilfinning um eirðarleysi, hraður hjartsláttur eða bláleit húð.
- **Taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum:** náladofi, stingir, sviðatilfinning, verkir, vöðvamáttleysi eða óþægileg, óeðlileg snertiskynjun í handleggjum eða fótleggjum.

Algengar (geta komið fyrir allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **Innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmi:** lágur blóðþrýstingur, hiti, kuldaþrollur, ógleði, uppköst, höfuðverkur, væg svímatilfinning, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun, útbrot, andlitsroði, þroti í andliti eða umhverfis augu, hnerri, kláði og vöðva- eða liðverkir.

Ef þú færð einhverjar af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum gæti lækinn gert hlé á meðferðinni eða minnkað hana þangað til einkennin hverfa. Í alvarlegri tilvikum verður meðferð hætt varanlega.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking
- lysterleysi
- höfuðverkur
- þaninn kviður
- kviðverkur
- niðurgangur
- hægðatregða
- ógleði eða uppköst
- liðverkir
- þreytutilfinning

Koma fram í blóðprufum

- fá rauð blóðkorn, en það getur valdið þreytutilfinningu og fölri húð (blóðleysi)
- fáar blóðflögur, en það getur valdið blæðingum og marblettum (blóðflagnafæð)
- lítið magnesíum í blóði, en það getur valdið ógleði, máttleysi, vöðvakippum, sinadráttum og óreglulegum hjartslætti (blóðmagnesíumlækkun)
- há gildi aspartat amínótransferasa (ASAT) og alanín amínótransferasa (ALAT), sem sýnir lifrarávandamál

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- vökvaskortur
- efiðleikar við að festa svefn og halda svefni og skortur á gæðasvefni (svefnleysi)
- bragðskynstruflanir
- sundl
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- vökväsöfnun í kviðarholi
- sjúkdómur þar sem magasýra flæðir upp í vélindað (maga- og vélindabakflæðissjúkdómur)
- bólga í munnslímhúð (munnbólga)
- meltingartruflanir
- kláði í húð
- vöðvaverkir
- bakverkur
- verkir í handleggjum, höndum, fótleggjum og fótum
- sinadrættir
- þyngdartap

Koma fram í blóðþrúfum:

- fáir daufkyrningar, sem getur haft áhrif á getu líkamans til að berjast gegn sýkingum (daufkyrningafæð)
- lítið kalíum í blóði, sem getur valdið máttleysi, sinadráttum, náladofa og truflunum á hjartsláttartakti (blóðkalíumlækkun)
- há gildi bílirúbíns í blóði sem getur valdið gulnun húðar og augna (blóðbílirúbínhækkun)
- há gildi alkalísks fosfatasa (ALP) og gamma-glútamýltransferasa (GGT), en það sýnir lifravrandað

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ELAHERE

Læknir eða lyfjafræðingur á sjúkrahúsinu eða læknastrinu mun geyma ELAHERE.

Rétt geymsla ELAHERE:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á merkimiða hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið hettuglös upprétt í kæli (2 °C - 8 °C). Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ef tilbúna lausnin er ekki notuð strax má geyma hana annaðhvort við stofuhita (15 °C - 25 °C) í að hámarki 8 klst. (að meðtöldum innrennslistímanum), eða í kæli (2 °C - 8 °C) í að hámarki 24 klst. og eftir það við stofuhita (15 °C - 25 °C) í allt að 8 klst. (að meðtöldum innrennslistíma).
- Ekki skal nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða ef um litabreytingar er að ræða.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislaginn. Lyfjafræðingur sjúkrahússins mun farga lyfjum sem þú hættir að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ELAHERE inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mirvetúxímab soravtansín. Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 100 mg af mirvetúxímab soravtansíni í styrkleikanum 5 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru ísediksýra (E260), natríumasetat (E262), súkrósi, pólýsorbit 20 (E432) og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, „ELAHERE inniheldur natríum“ og „ELAHERE inniheldur pólýsorbit“).

Lýsing á útliti ELAHERE og pakkingastærðir

Lyfið er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus lausn. Það er í glerhettuglasi með gúmmítappa, álinnsigli og kóngabláu loki sem smellt er af.

Hver pakking inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

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

eða

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Til að hlusta á eða óska eftir eintaki af þessum fylgiseðli með <blindralettri>, <stóru lettri> eða <hljóðupptöku>, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

ELAHERE er frumudrepandi lyf. Fylgja skal viðeigandi sérstakri meðhöndlun og verklagi við förgun.

Undirbúningur

- Reiknið út skammtinn (mg) (út frá aðlagðri kjörþyngd sjúklingsins, heildarrúmmál (ml) af lausn sem þörf er á og fjölda hettuglasa af ELAHERE sem til þarf. Það þarf fleiri en eitt hettuglas fyrir heilan skammt.
- Takið ELAHERE hettuglösin úr kæli og látið þau ná stofuhita.
- Innrennslislyf skal skoða með tilliti til agna og litabreytinga áður en þau eru gefin, þegar lausn og ílát leyfa. ELAHERE er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus lausn.
- Lyfið á ekki að nota ef um litabreytingar er að ræða, lausnin er skýjuð, eða ef aðskotaagnir eru til staðar.
- Hvirflið hverju hettuglasi varlega og skoðið það áður en útreiknað rúmmál fyrir skammt af ELAHERE er dregið upp til frekari þynningar. Ekki má hrista hettuglasið.
- Dragið útreiknað rúmmál fyrir skammt af ELAHERE upp við smitgát til frekari þynningar. Hvert hettuglas inniheldur rúmlega uppgefið rúmmál til þess að hægt sé að draga upp áletrað rúmmál.
- ELAHERE inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu ætlað til einnar notkunar. Fargið ónotaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.

Þynning

- ELAHERE verður að þynna fyrir lyfjagjöf, með 5% glúkósa, í lokastyrkleika 1 mg/ml til 2 mg/ml.
- ELAHERE er ekki samrýmanlegt við natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. ELAHERE má ekki blanda við nein önnur lyf eða innrennslisvökva.
- Ákvarðið það rúmmál 5% glúkósa sem þarf til að ná þynningu í lokastyrkleika virka efnisins. Fjarlægjið annaðhvort umframrúmmál 5% glúkósa úr áfylltum innrennslispoka eða bætið útreiknuðu rúmmáli af 5% glúkósa í tóman smitsæfðan innrennslispoka. Bætið síðan útreiknaða rúmmálinu af ELAHERE skammti í innrennslispokann.
- Blandið þynntu lausninni varlega saman með því að hvolfa pokanum nokkrum sinnum til að tryggja jafna blöndun. Ekki má hrista eða ýfa lausnina.
- Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlifræðilegan stöðugleika eftir þynningu í 1 mg/ml til 2 mg/ml í 8 klst. við 15 °C - 25 °C eða í 24 klst. við 2 °C - 8 °C og eftir það í 8 klst. við 15 °C - 25 °C.
- Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina strax, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notandans.
- Ef þynnta innrennslislausnin er ekki notuð strax skal geyma lausnina í samræmi við kafla 6.3 í samantekt á eiginleikum lyfs. Ef lausnin er geymd í kæli skal láta innrennslispokann ná stofuhita fyrir lyfjagjöf. Eftir kælingu skal gefa þynntar innrennslislausnir innan 8 klst. (að innrennslistíma meðtöldum).
- Ekki má frýsta tilbúnu innrennslislausnina.

Lyfjagjöf

- Skoðið ELAHERE innrennslispoka með tilliti til agna og litabreytinga fyrir lyfjagjöf.
- Gefið lyfjaforgjöf áður en ELAHERE er gefið (sjá kafla 4.2).
- Gefið ELAHERE eingöngu með innrennsli í bláæð, með 0,2 µm eða 0,22 µm pólýetersúlfón (PES) innbyggðri síu. Skiptið ekki út fyrir önnur himnuefni.
- Forðast skal notkun lyfjagjafarbúnaðar sem inniheldur dí-2-etylhexýlþalat (DEHP).
- Gefið upphafsskammtinn með innrennsli í bláæð á hraðanum 1 mg/mín. Ef það þolist vel eftir 30 mínútur á hraðanum 1 mg/mín. má auka innrennslis hraðann í 3 mg/mín. Ef það þolist vel eftir 30 mín. á hraðanum 3 mg/mín. má auka innrennslis hraðann í 5 mg/mín.
- Ef engin innrennslitengd viðbrögð koma fram af fyrri skammti skal byrja síðari innrennsli á þeim hámarkshraða sem þolist og síðan má auka innrennslis hraðann í allt að hámarkshraða, 5 mg/mín. eftir því sem sjúklingurinn þolir.
- Eftir innrennslið skal skola innrennslislönguna með 5% glúkósa til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn. Ekki má nota neina aðra innrennslisvökva til skolunar.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.