

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELAHERE 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 5 mg mirvetuksimaba soravtansīna (*mirvetuximabum soravtansinum*).

Viens flakons satur 100 mg mirvetuksimaba soravtansīna 20 ml šķīduma.

Mirvetuksimaba soravtansīns ir pret FR α vērsts antivielas-zāļu konjugāts (*antibody-drug conjugate*, ADC). Tas satur IgG1 apakštipa anti-FR α monoklonālo antivielu, kas iegūta ar rekombinantās DNS tehnoloģiju Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās un ar sašķeļamu saiti (butānskābes 4-(2-piridinilditio)-2-sulfo-1-(2,5-diokso-1-pirolidinil) esteri) saistīta ar maitansinoīdu DM4, kas ir tubulīna inhibitors.

Mirvetuksimaba soravtansīns satur vidēji 3,4 DM4 aktīvās molekulas, saistītas ar anti-FR α antivielu.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 2,11 mg polisorbāta 20 katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ELAHERE monoterapijā ir paredzētas folāta alfa receptora (FR α) pozitīva, pret platīnu saturošu ķīmijterapiju rezistentā augstas pakāpes seroza epitēliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši no vienas līdz trijām sistēmiskās terapijas shēmām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar ELAHERE ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Pacientu atlase

Ārstēšanai piemērotiem pacientiem jābūt FR α pozitīva audzēja statusam, kas definēts kā $\geq 75\%$ dzīvotspējīgu audzēja šūnu ar vidēji (2+) un/vai ļoti izteiktu (3+) membrānas iekrāsošanos, izmantojot imūnhistoķīmijas (IHC – *immunohistochemistry*) metodi ar CE zīmi marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) ierīci ar atbilstošu paredzēto nolūku. Ja ar CE zīmi marķēta *in vitro* diagnostikas (IVD) ierīce nav pieejama, jāizmanto alternatīvs validēts tests.

Devas

Ieteicamā ELAHERE deva ir 6 mg/kg koriģētas ideālas ķermeņa masas (AIBW – *adjusted ideal body weight*), ko ievada ik pēc 3 nedēļām (21 dienas cikls) intravenozas infūzijas veidā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Dozēšana, pamatojoties uz AIBW, samazina iedarbības mainīgumu pacientiem ar pazeminātu ķermeņa masu vai lieko svaru.

Kopējo ELAHERE devu aprēķina pēc šādas formulas, pamatojoties uz pacienta AIBW:

$AIBW = \text{ideālā ķermeņa masa (IBW – ideal body weight [kg])} + 0,4 * (\text{reālā ķermeņa masa [kg]} - IBW)$

Sievietēm $IBW [kg] = 0,9 * \text{auguma garums [cm]} - 92$

Pacientei sievietei ar auguma garumu 165 cm un ķermeņa masu 80 kg

Vispirms aprēķina IBW:	$IBW = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Tad aprēķina AIBW:	$AIBW = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedikācija

Premedikācija ar infūziju saistītu reakciju (ISR), sliktas dūšas un vemšanas novēršanai

Pirms katras ELAHERE infūzijas jāievada 1. tabulā norādītā premedikācija, lai samazinātu ISR, sliktas dūšas un vemšanas sastopamību un smaguma pakāpi.

1. tabula1. Premedikācija pirms katras ELAHERE infūzijas

Premedikācija	Ievadīšanas veids	Piemēri (vai līdzvērtīgas zāles)	Lietošanas laiks pirms ELAHERE infūzijas
Kortikosteroīds	intravenozi	10 mg deksametazona	vismaz 30 minūtes pirms
Antihistamīna līdzeklis	iekšķīgi vai intravenozi	no 25 mg līdz 50 mg difenhidramīna	
Pretdrudža līdzeklis	iekšķīgi vai intravenozi	no 325 mg līdz 650 mg acetaminofēna jeb paracetamola	
Pretvemšanas līdzeklis	iekšķīgi vai intravenozi	5-HT ₃ serotonīna receptoru antagonists vai piemērota alternatīva	pirms katras devas un pēc cita veida premedikācijas

Ja pacientam ir slikta dūša un/vai vemšana, var apsvērt papildu pretvemšanas līdzekļa lietošanu, ja nepieciešams.

Pacientiem ar ≥ 2 . pakāpes ISR jāapsver papildu premedikācija ar 8 mg deksametazona divas reizes dienā (BID) (vai līdzvērtīgām zālēm) vienu dienu pirms ELAHERE ievadīšanas.

Oftalmoloģiska izmeklēšana un premedikācija

Oftalmoloģiska izmeklēšana. Pirms ārstēšanas ar ELAHERE uzsākšanas un gadījumos, ja pacientam attīstās jauni acu simptomi vai acu simptomu pasliktināšanās pirms nākamās zāļu devas, nepieciešama oftalmoloģiska izmeklēšana, ietverot redzes asuma pārbaudi un izmeklēšanu ar spraugas lampu. Pacientiem ar ≥ 2 . pakāpes acu blakusparādībām nepieciešama papildu oftalmoloģiska izmeklēšana vismaz katrā otrajā ciklā un pēc klīniskām indikācijām līdz simptomu izzušanai vai uzlabojumam līdz sākotnējam stāvoklim.

Lokālie steroīdi oftalmoloģiskai lietošanai. Pacientiem, kuriem izmeklēšanā ar spraugas lampu atklātas ≥ 2 . pakāpes nevēlamas radzenes izmaiņas (keratopātija), ieteicama sekundārā profilakse ar lokāli lietojamiem oftalmoloģiskiem steroīdiem turpmākajos ELAHERE ievadīšanas ciklos, ja vien pacienta oftalmologs neuzskata, ka šādas terapijas riski pārsniedz ieguvumu.

- Pacientiem katrā nākamajā ELAHERE ievadīšanas ciklā jāiesaka lietot steroīdus saturošus acu pilienus infūzijas dienā un turpmākās 7 dienas (skatīt 3. tabulu).
- Pēc lokālo oftalmoloģisko steroīdu lietošanas pacientiem jāiesaka nogaidīt vismaz 15 minūtes, pirms mitrinošo acu pilienu iepilināšanas.

Lokāli lietojamo oftalmoloģisko steroīdu lietošanas periodā regulāri jāmēra acs iekšējais spiediens un jāizmeklē ar spraugas lampu.

Mitrinošie acu pilieni. Ieteicams informēt pacientus, ka ārstēšanas ar ELAHERE laikā ir jālieto mitrinoši acu pilieni.

Devas pielāgošana

Pirms katra ārstēšanas cikla uzsākšanas pacientam jāiesaka ziņot ārstējošajam ārstam vai speciālistam par jebkuriem jauniem simptomiem vai simptomu pasliktināšanos.

Pacientiem, kuriem attīstās jauni acu simptomi vai simptomu pasliktināšanās, nepieciešama oftalmoloģiska izmeklēšana pirms devas ievadīšanas. Pirms devas noteikšanas ārstējošajam ārstam jāiepazīstas ar pacienta oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem un jānosaka ELAHERE deva atbilstoši ziņojumā minēto simptomu smagumam vairāk skartajā acī.

Norādījumi par devas samazināšanu un pielāgošanu nevēlamu blakusparādību gadījumā sniegti 2. un 3. tabulā. Zāļu lietošanas shēmā jāsaplūst 3 nedēļu starplaiks starp devām.

2. tabula2. Devas samazināšanas shēma

	ELAHERE devas līmeņi
Sākuma deva	6 mg/kg AIBW
Pirmā devas samazināšana	5 mg/kg AIBW
Otrā devas samazināšana	4 mg/kg AIBW*

* Pacientiem, kuri nepanes 4 mg/kg AIBW devu, zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

3. tabula3. Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Keratīts/keratopātija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	Nesaplūstošs virspusējs keratīts/keratopātija	Novērot
	Saplūstošs virspusējs keratīts/keratopātija, radzenes epitēlija defekts vai labākā koriģētā redzes asuma pasliktināšanās par vismaz 3 līnijām	Pārtraukt lietošanu, līdz acs bojājums uzlabojas līdz nesaplūstošam virspusējam keratītam/keratopātijai vai labākam stāvoklim, vai izzūd, pēc tam atsākt pašreizējā devā. Apsvērt devas samazināšanu pacientiem ar recidivējošu, saplūstošu keratītu/keratopātiju, neskatoties uz labāko atbalstošo aprūpi, vai pacientiem, kuriem acu toksicitāte novērota ilgāk par 14 dienām
	Radzenes čūla vai stromāls apduļķojums, vai labākais koriģētais redzes asums 6/60 vai sliktāks	Pārtraukt lietošanu, līdz acs bojājums uzlabojas līdz nesaplūstošam virspusējam keratītam/keratopātijai vai labākam stāvoklim, vai izzūd, pēc tam samazināt devu par vienu līmeni

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
	Radzenes perforācija	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Pneimonīts (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	1. pakāpe	Novērot
	2. pakāpe	Pārtraukt lietošanu līdz uzlabojas līdz 1. vai mazākai pakāpei, pēc tam atsākt pašreizējā devā vai apsvērt devas samazināšanu, ja atkārtojas, turpinās ilgāk par 28 dienām vai pēc ārsta ieskatiem
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Perifēra neiropātija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	2. pakāpe	Pārtraukt lietošanu līdz uzlabojas līdz 1. vai mazākai pakāpei, pēc tam samazināt devu par vienu līmeni
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu
Ar infūziju saistītas reakcijas/paaugstināta jutība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	1. pakāpe	Saglabāt infūzijas ātrumu
	2. pakāpe	- Pārtraukt infūziju un sākt uzturošu ārstēšanu. - Pēc simptomu izzušanas atsākt infūziju, samazinot ātrumu par 50%, un, ja jauni simptomi nerodas, atbilstoši palielināt ātrumu, lai pabeigtu infūziju. - Nozīmēt papildu premedikāciju ar 8 mg deksametazona iekšķīgi divas reizes dienā (BID) vienu dienu pirms infūzijas (vai līdzvērtīga glikokortikosteroīda) turpmākajos ciklos
	3. vai 4. pakāpe	- Nekavējoties pārtraukt infūziju un sākt uzturošu ārstēšanu. - Ieteikt pacientam neatliekami vērsties pēc medicīniskās palīdzības un nekavējoties paziņot savam veselības aprūpes speciālistam par simptomiem, kas saistīti ar infūziju un kuri atkārtojas pēc infūzijas pabeigšanas. - Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu
Hematoloģiskas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt lietošanu līdz uzlabojas līdz 1. vai mazākai pakāpei, pēc tam atsākt, samazinot devu par vienu līmeni
Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu)	3. pakāpe	Pārtraukt lietošanu līdz uzlabojas līdz 1. vai mazākai pakāpei, pēc tam atsākt, samazinot devu par vienu līmeni
	4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt ārstēšanu

*: Ja vien nav norādīts citādi, Nacionālā Vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji 5.0 versija (NCI CTCAE – *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

ELAHERE nav piemērots lietošanai pediatriiskā populācijā olnīcu epitēlija, olvadu vai primārā peritoneālā vēža gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

ELAHERE devas pielāgošana nav nepieciešama 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [CrCl] no 30 līdz <90 ml/min) ELAHERE devas pielāgošana nav nepieciešama. ELAHERE lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 15 līdz <30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā nav novērtēta, un iespējamo nepieciešamību pielāgot devu šiem pacientiem nevar noteikt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns ir $\leq 1 \times$ normas augšējā robeža [NAR] un aspartātaminotransferāze [ASAT] ir > NAR, vai arī kopējais bilirubīns ir no >1,0 līdz 1,5 reizēm lielāks par NAR un jebkāda ASAT) ELAHERE devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

ELAHERE lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns >1,5 NAR un jebkāda ASAT).

Lietošanas veids

ELAHERE ir paredzēts lietošanai intravenozas infūzijas veidā ar ātrumu 1 mg/min. Ja ir laba panesamība, pēc 30 minūtēm infūzijas ātrumu var palielināt līdz 3 mg/min. Ja ir laba panesamība pēc 30 minūtēm ar 3 mg/min, infūzijas ātrumu var palielināt līdz 5 mg/min.

Informāciju par nesaderību skatīt 6.2. apakšpunktā.

ELAHERE jāatšķaida ar 5% glikozes šķīdumu intravenozai infūzijai. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

ELAHERE ir piemērotas ievadīšanai tikai intravenozas infūzijas veidā, izmantojot 0,2 vai 0,22 μ m poliētersulfona (PES) infūzijas sistēmas filtru (skatīt īpašās procedūras par rīkošanos ar zālēm un atkritumu likvidēšanu 6.6. apakšpunktā).

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur citotoksisku sastāvdaļu, kas ir kovalenti piesaistīta monoklonālajai antivielai (skatīt īpašās procedūras par rīkošanos ar zālēm un atkritumu likvidēšanu 6.6. apakšpunktā).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Acu bojājumi

Mirvetuksimaba soravtansīns var izraisīt smagas nevēlamas acu blakusparādības, ieskaitot redzes traucējumus (galvenokārt neskaidru redzi), keratopātiju (radzenes patoloģijas), sauso aci, fotofobiju un acu sāpes (skatīt 4.7. un 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar mirvetuksimaba soravtansīnu uzsākšanas pacienti jānosūta pie oftalmologa oftalmoloģiskai izmeklēšanai.

Pacientam jāiesaka ziņot par jebkuriem jauniem acu simptomiem vai simptomu pasliktināšanos ārstējošajam ārstam vai speciālistam pirms katra ārstēšanas cikla uzsākšanas.

Ja attīstās acu simptomi, nepieciešama oftalmoloģiska izmeklēšana, jāpārskata pacienta oftalmoloģiskās izmeklēšanas rezultāti un var būt nepieciešama mirvetuksimaba soravtansīna devas pielāgošana, pamatojoties uz simptomu smagumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar mirvetuksimaba soravtansīnu laikā ir ieteicama mitrinošo acu pilienu lietošana. Pacientiem ar ≥ 2 . pakāpes radzenes nevēlamām blakusparādībām ieteicama lokāli lietojamo oftalmoloģisko steroīdu lietošana turpmākajos ārstēšanas ciklos ar mirvetuksimaba soravtansīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstam jānovēro pacienti, vai nerodas acu toksicitāte, un īslaicīgi vai pilnīgi jāpārtrauc mirvetuksimaba soravtansīna lietošana vai jāsamazina zāļu deva, pamatojoties uz nevēlamo blakusparādību smagumu un noturību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar mirvetuksimaba soravtansīnu laikā pacientiem jāiesaka atturēties no kontaktlēcu izmantošanas, ja vien to nav ieteicis veselības aprūpes speciālists.

Pneimonīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar mirvetuksimaba soravtansīnu, var rasties smaga, dzīvībai bīstama vai letāla intersticiāla plaušu slimība (IPS), ieskaitot pneimonītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, kas var ietvert hipoksiju, klepu, aizdusu vai intersticiālus infiltrātus radioloģiskā izmeklēšanā. Veicot atbilstošus izmeklējumus, ir jāizslēdz infekciozi, neoplastiski un citi šādu simptomu cēloņi.

Pacientiem, kuriem attīstās pastāvīgs vai recidivējošs 2. pakāpes pneimonīts, ārstēšana ar mirvetuksimaba soravtansīnu jāpārtrauc līdz simptomi uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei un jāapsver devas samazināšana. Visiem pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes pneimonītu ārstēšana ar mirvetuksimaba soravtansīnu jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Asimptomātiski pacienti var turpināt ārstēšanu ar mirvetuksimaba soravtansīnu rūpīgā uzraudzībā.

Perifēra neiropātija

Lietojot mirvetuksimaba soravtansīnu, novērota perifēra neiropātija, ieskaitot ≥ 3 . pakāpes reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas neiropātijas pazīmes un simptomi, kas var ietvert parestēziju, tirpšanu vai dedzināšanas sajūtu, neiropātiskas sāpes, muskuļu vājumu vai dizestēziju. Pacientiem, kuriem attīstās jauni perifēras neiropātijas simptomi vai simptomu pasliktināšanās, īslaicīgi vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar mirvetuksimaba soravtansīnu vai jāsamazina zāļu deva, pamatojoties uz perifērās neiropātijas smagumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Embriofetālā toksicitāte

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, mirvetuksimaba soravtansīns var izraisīt embriofetālu kaitējumu, lietojot to grūtniecības laikā, jo satur genotoksisku sastāvdaļu (DM4) un iedarbojas uz šūnām aktīvas dalīšanās fāzē.

Pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar mirvetuksimaba soravtansīnu un 7 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 2,11 mg polisorbāta 20 katrā flakonā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi ar ELAHERE nav veikti.

DM4 ir CYP3A4 substrāts. ELAHERE vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem var pastiprināt nekonjugētā DM4 iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu), kas savukārt var paaugstināt ar ELAHERE lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir nepieciešama vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ceritinību, klaritromicīnu, kobicistatu, idelalisību, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, posakonazolu, ritonavīru, telitromicīnu, vorikonazolu), pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamās blakusparādības. Spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, fenitoīns, rifampicīns, karbamazepīns) var samazināt nekonjugētā DM4 iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pirms ārstēšanas ar mirvetuksimaba soravtansīnu sievietēm reproduktīvā vecumā jāpārbauda grūtniecības iespējamība.

Pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar mirvetuksimaba soravtansīnu un 7 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, mirvetuksimaba soravtansīns var izraisīt embriofetālu kaitējumu, lietojot to grūtniecības laikā, jo satur genotoksisku sastāvdaļu (DM4) un iedarbojas uz šūnām aktīvas dalīšanās fāzē (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka imūnglobulīns G (IgG) šķērso placentāro barjeru, tāpēc mirvetuksimaba soravtansīns var no mātes nonākt augļa organismā. Tā kā dati par mirvetuksimaba soravtansīna lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā nav pieejami, trūkst informācijas par risku, kas saistīts ar zāļu lietošanu. Pētījumi ar dzīvniekiem par mirvetuksimaba soravtansīna toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti.

ELAHERE grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, un pacientes jāinformē par iespējamo risku auglim, ja iestājas vai tiek plānota grūtniecība. Ja iestājas grūtniecība, pacientēm nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Ieteicama rūpīga uzraudzība, ja pacientei iestājas grūtniecība ELAHERE terapijas laikā vai 7 mēnešu periodā pēc pēdējās zāļu devas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mirvetuksimaba soravtansīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, jo cilvēka imūnglobulīns G (IgG) izdalās mātes pienā. ELAHERE nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar mirvetuksimaba soravtansīnu vai DM4 nav veikti. Dati par ELAHERE ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Tomēr, tā kā ELAHERE darbības mehānisma pamatā ir mikrocaurulīšu bojājums un strauji dalošos šūnu bojāeja, zāļu ietekme uz fertilitāti ir iespējama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ELAHERE mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja ārstēšanas ar mirvetuksimaba soravtansīnu laikā pacientiem attīstās redzes traucējumi, perifēra neiropātija, nogurums vai reibonis, viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus līdz pilnīgai simptomu izzušanai.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lietojot mirvetuksimaba soravtansīnu, visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija neskaidra redze (43%), slikta dūša (41%), caureja (39%), nogurums (35%), sāpes vēderā (30%), keratopātija (29%), sausā acs (27%), aizcietējums (26%), vemšana (23%), samazināta ēstgriba (22%), perifēra neiropātija (20%), galvassāpes (19%), astēnija (18%), paaugstināts ASAT (16%) un artralģija (16%).

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija pneimonīts (4%), tievās zarnas nosprostošanās (3%), zarnu nosprostošanās (3%), izsvīdums pleirā (2%), sāpes vēderā (2%), dehidratācija (1%), aizcietējums (1%), slikta dūša (1%), ascīts (1%) un trombocitopēnija (<1%).

Nevēlamās blakusparādības, kas visbiežāk izraisīja devas samazināšanu vai atlikšanu, bija neskaidra redze (17%), keratopātija (10%), sausā acs (5%), neitropēnija (5%), keratīts (4%), katarakta (3%), samazināts redzes asums (3%), trombocitopēnija (3%), perifēra neiropātija (3%) un pneimonīts (3%).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana ar mirvetuksimaba soravtansīnu tika pilnīgi pārtraukta, radās 12% pacientu, un visbiežāk bija kuņģa un zarnu trakta traucējumi (4%), elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības (3%), asins un limfātiskās sistēmas traucējumi (1%), nervu sistēmas traucējumi (1%) un acu bojājumi (1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dati par nevēlamo blakusparādību biežumu pamatojas uz apvienotajiem datiem no 4 klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās 682 pacienti ar olnīcu epitēlija, olvadu vai primāru peritoneālo vēzi (kopā apzīmēti kā olnīcu epitēlija vēzis (EOC - *Epithelial Ovarian Cancer*)), ko ārstēja ar mirvetuksimaba

soravtansīna 6 mg/kg AIBW devu ik pēc 3 nedēļām. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 19,1 nedēļas (robežas: no 3 līdz 132 nedēļām).

Informācija par nevēlamo blakusparādību biežumu klīniskajos pētījumos pamatojas uz visu cēloņu nevēlamo notikumu biežumu, kuru gadījumā pēc rūpīga izvērtējuma ir vismaz pamatota cēloņsakarība ar zāļu lietošanu.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā, ja tas ir piemērojams, nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4 tabula. Visu pakāpju nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā ar mirvetuksimaba soravtansīnu ārstētiem pacientiem klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija, trombocitopēnija
	Bieži	Neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba, hipomagnēmija
	Bieži	Hipokaliēmija, dehidratācija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēra neiropātija ¹ , galvassāpes
	Bieži	Disgeizija, reibonis
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Keratopātija ² , katarakta ³ , neskaidra redze ⁴ , fotofobija, acu sāpes, sausā acs ⁵
	Bieži	Diskomforts acīs ⁶
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Pneimonīts ⁷ , aizdusa, klepus
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, sāpes vēderā ⁸ , aizcietējums, vēdera uzpūšanās, vemšana, slikta dūša
	Bieži	Ascīts, gastroezofageālā atvīlņa slimība, stomatīts, dispepsija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Nieze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija
	Bieži	Mialģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātē, muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
	Bieži	Pireksija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis
	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis, ķermeņa masas samazināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar infūziju saistītas reakcijas/paaugstināta jutība ⁹

¹ Perifēras neiropātijas apvienotais termins ietver hipoestēziju, perifēru neiropātiju, neirotoksicitāti, parestēziju, perifēru motoro neiropātiju, perifēru sensorimotoro neiropātiju, perifēru sensoro neiropātiju un polineiropātiju (skatīt sadaļu “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

² Keratopātijas apvienotais termins ietver radzenes cistu, radzenes ieslēgumus, radzenes patoloģiju, radzenes epitēlija mikrocistas, radzenes epitēlija defektu, radzenes eroziju, radzenes apduļķojumu, radzenes pigmentāciju, keratītu, intersticiālu keratītu, keratopātiju, limbālo cilmes šūnu deficītu un punktveida keratītu (skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

³ Kataraktas apvienotais termins ietver kataraktu, kortikālu kataraktu un nukleāru kataraktu (skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

⁴ Neskaidras redzes apvienotais termins ietver akomodācijas traucējumus, diplopiju, hipermetropiju, presbiopiju, refrakcijas traucējumus, neskaidru redzi, redzes traucējumus, samazinātu redzes asumu un apduļķojumus stiklķermenī (skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

⁵ Sausās acs apvienotais termins ietver sauso aci un samazinātu asarošanu (skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

⁶ Diskomforta acīs apvienotais termins ietver acs kairinājumu, acs niezi, svešķermeņa sajūtu acī un diskomfortu acīs (skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

⁷ Pneimonīta apvienotais termins ietver intersticiālu plaušu slimību, organizējošu pneimoniju, pneimonītu, plaušu fibrozi un elpošanas mazspēju (skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts").

⁸ Sāpju vēderā apvienotais termins ietver diskomfortu vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā un sāpes vēdera augšdaļā.

⁹ Ar infūziju saistītas reakcijas/paaugstinātas jutības apvienotais termins ietver šauru SMQ (SMQ – *Standardized MedDRA Query*, standartizētais MedDRA vaicājums) par paaugstinātu jutību, pietvīkumu, eritēmu, plakstiņa apsārtumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Acu bojājumi

Acu nevēlamās blakusparādības (apvienotie termini) radās 59% pacientu ar EOC, kuri ārstēti ar mirvetuksimaba soravtansīnu. Vienpadsmit procentiem (11%) pacientu bija 3. pakāpes acu nevēlamās blakusparādības, un <1% bija 4. pakāpes blakusparādības. Biežākās ziņotās ≥ 3 . pakāpes acu nevēlamās blakusparādības bija neskaidra redze un keratopātija (abas 5%, apvienotie termini) un katarakta (4%).

Laika mediāna līdz pirmajai acu nevēlamās blakusparādības izpausmei bija 5,1 nedēļa (robežas: no 0,1 līdz 68,6). No pacientiem ar nevēlamām acu blakusparādībām 53% novēroja pilnīgu simptomu izzušanu (0. pakāpe) un 38% novēroja daļēju uzlabošanos (definēta kā smaguma pakāpes samazināšanās par vienu vai vairāk pakāpēm no smagākās pakāpes). Pēdējā novērošanas vizītē 0,3% (2/682) pacientu bija ≥ 3 . pakāpes nevēlamās acu blakusparādības (1 pacients ar 3. pakāpes samazinātu redzes asumu un 1 pacients ar 4. pakāpes kataraktu).

Acu nevēlamās blakusparādības izraisīja devas ievadīšanas atlikšanu 24% pacientu un devas samazināšanu 15% pacientu. Acu nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana ar mirvetuksimaba soravtansīnu tika pilnīgi pārtraukta, radās 1% pacientu.

Pneimonīts

Pneimonīts (apvienotie termini) radās 10% pacientu ar EOC, kuri ārstēti ar mirvetuksimaba soravtansīnu, ieskaitot 0,9% (6/682) pacientu ar 3. pakāpes blakusparādībām un 0,2% (1/682) pacientu ar 4. pakāpes blakusparādībām. Diviem pacientiem (0,3%) iestājās nāve elpošanas mazspējas rezultātā. Vienam pacientam (0,2%) elpošanas mazspējas izraisītas nāves gadījumā autopsijā apstiprināja 1. pakāpes pneimonītu un metastāzes plaušās. Vienam pacientam (0,2%) nāve iestājās nezināmas etioloģijas elpošanas mazspējas rezultātā bez vienlaikus esoša pneimonīta.

Laika mediāna līdz pirmajai pneimonīta izpausmei bija 18,1 nedēļas (robežas: no 1,6 līdz 97,0). Pneimonīta dēļ mirvetuksimaba soravtansīna devas ievadīšanu atlika 3% pacientu, devu samazināja 1% un pilnīgi pārtrauca ārstēšanu 3% pacientu.

Perifēra neiropātija

Perifēra neiropātija (apvienotie termini) klīniskajos pētījumos radās 36% pacientu ar EOC, kuri ārstēti ar mirvetuksimaba soravtansīnu; 3% pacientu bija 3. pakāpes perifēra neiropātija.

Laika mediāna līdz pirmajai perifēras neiropātijas izpausmei bija 5,9 nedēļas (robežas: no 0,1 līdz 126,7). Perifēras neiropātijas dēļ mirvetuksimaba soravtansīna devas ievadīšanu atlika 2% pacientu, devu samazināja 4% un pilnīgi pārtrauca ārstēšanu 0,7% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Mirvetuksimaba soravtansīna pārdozēšanas gadījumā nav zināma specifiska ārstēšana/antidots. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas iespējamo blakusparādību pazīmes vai simptomi un jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulatori, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti.

ATĶ kods: L01FX26

Darbības mehānisms

Mirvetuksimaba soravtansīns ir antivielas-zāļu konjugāts. Antiviela ir ar inženierijas palīdzību radīta IgG1, kas vērsta pret folāta alfa receptoru (FR α). Antivielas daļas funkcija ir piesaistīties FR α , kas ekspresēts uz olnīcu vēža šūnu virsmas. DM4 ir mikrocaurulīšu inhibitors, kas ar sašķelamu saiti saistīts ar antivielu. Pēc piesaistīšanās FR α mirvetuksimaba soravtansīns iekļūst šūnā un notiek DM4 atbrīvošanās šūnā proteolītiskas reakcijas rezultātā. DM4 bojā mikrocaurulīšu tīklu šūnas iekšienē, pārtraucot šūnas dzīves ciklu un izraisot šūnas bojāeju apoptozes rezultātā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Lietojot apstiprināto ieteicamo devu, mirvetuksimaba soravtansīns neizraisīja QTc intervāla vidējo pagarināšanos par >10 ms, pamatojoties uz koncentrācijas-QTc analīzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums IMG853-0416 (MIRASOL)

Mirvetuksimaba soravtansīna efektivitāti un drošumu vērtēja daudzcentru, atklātā, aktīvi kontrolētā, randomizētā, divu grupu 3. fāzes pētījumā IMG853-0416, kurā piedalījās pacienti ar pret platīnu saturošu ķīmijterapiju rezistentu, progresējošu serozu olnīcu epitēliju, primāru peritoneālo vai olvadu vēzi ar augstu diferenciācijas pakāpi, ja audzējs (tai skaitā arhivēti audi) bija FR α pozitīvs, izmantojot

FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx testu ($\geq 75\%$ dzīvotspējīgu audzēja šūnu ar vidēji (2) un/vai ļoti izteiktu (3) membrānas iekrāsošanos ar imūnhistoķīmijas (IHC) metodi).

Pret platīnu saturošu ķīmijterapiju rezistentā slimība tika definēta kā EOC (*Epithelial Ovarian Cancer*) recidīvs 6 mēnešu periodā pēc pēdējās platīnu saturošas ķīmijterapijas devas.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar primāru pret platīnu saturošu ķīmijterapiju refraktāru slimību, pacienti ar ECOG novērtējumu ≥ 2 un pacienti ar aktīvu vai hronisku radzenes patoloģiju, acu slimībām, kuru gadījumā nepieciešama pastāvīga ārstēšana, ≥ 2 . pakāpes perifēru neiropātiju vai neinfekciozu IPS/pneimonītu.

Pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu ELAHERE 6 mg/kg AIBW i.v. (N=227) katra 3 nedēļu ārstēšanas cikla 1. dienā vai vienu no minētajiem ķīmijterapijas kursiem (N=226), vadoties pēc pētnieka lēmuma pirms randomizācijas:

- paklitaksels (Pac) 80 mg/m², ievadot vienu reizi nedēļā 4 nedēļu ciklā;
- pegilētais liposomālais doksorubicīns (PLD) 40 mg/m², ievadot ik pēc 4 nedēļām;
- topotekāns (Topo) 4 mg/m², ievadot 1., 8. un 15. dienā ik pēc 4 nedēļām, vai 1,25 mg/m², ievadot 5 dienas pēc kārtas no 1.-5. dienai katrā 21 dienas ciklā.

Randomizāciju stratificēja pēc iepriekšējo ķīmijterapijas shēmu skaita (1, salīdzinot ar 2, salīdzinot ar 3) un pēc pētnieka izvēlētajā ķīmijterapijas (*IC Chemo – Investigator's choice of chemotherapy*) (Pac, PLD un Topo). Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nāvei, pacienta piekrišanas atsaukšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Primārais efektivitātes rezultāta rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS - *progression free survival*) pēc pētnieka novērtējuma saskaņā ar RECIST 1.1 kritērijiem. Galvenie sekundārie efektivitātes rezultāta rādītāji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR - *objective response rate*) un kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*).

Kopumā tika randomizēti 453 pacienti. Vecuma mediāna bija 63 gadi (robežas: no 29 līdz 88 gadiem), un pacienti galvenokārt bija baltās rases (66%; 12% aziāti). Vairumam pacientu (80%) bija epiteliālas izcelsmes olnīcu vēzis; 11% bija olvadņu vēzis; 8% bija primārs peritoneālais vēzis; visiem (100%) bija vēzis ar augstas diferenciācijas pakāpes serozu histoloģiju. Aptuveni puse pacientu (47%) iepriekš bija saņēmuši 3 sistēmiskas ķīmijterapijas shēmas, 39% iepriekš bija saņēmuši 2 ķīmijterapijas shēmas, un 14% pacientu iepriekš bija saņēmuši 1 ķīmijterapijas shēmu. Lielākajai daļai pacientu iepriekšējā ārstēšana ietvēra poli(ADF-ribozes) polimerāzes (PARP) inhibitoru (55%) un bevacizumabu (62%). Starplaiks bez platīnu saturošas terapijas pēc pēdējās izvēles ķīmijterapijas shēmas 41% pacientu bija ≤ 3 mēneši, un 58% pacientu tas bija no 3 līdz 6 mēnešiem. Piecdesmit pieciem procentiem (55%) pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0, un 44% pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 1.

Primārā analīze liecināja par statistiski nozīmīgu PFS un OS uzlabošanos pacientiem, kuri randomizēti ELAHERE, salīdzinot ar IC ķīmijterapiju.

5. tabulā apkopoti pētījuma IMGN853-0416 (MIRASOL) efektivitātes rezultāti.

5. tabula5. Efektivitātes rezultāti pētījumā IMGN853-0416

Efektivitātes rādītājs	ELAHERE N=227	IC ķīmijterapija N=226
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pētnieka novērtējumā		
Notikumu skaits (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediāna, mēneši (95% TI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Riska attiecība (95% TI)	0,65 (0,521; 0,808)	
p vērtība	<0,0001	
Kopējā dzīvildze (OS)		
Notikumu skaits (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediāna, mēneši (95% TI)	16.46 (14.46; 24.57)	12.75 (10.91; 14.36)

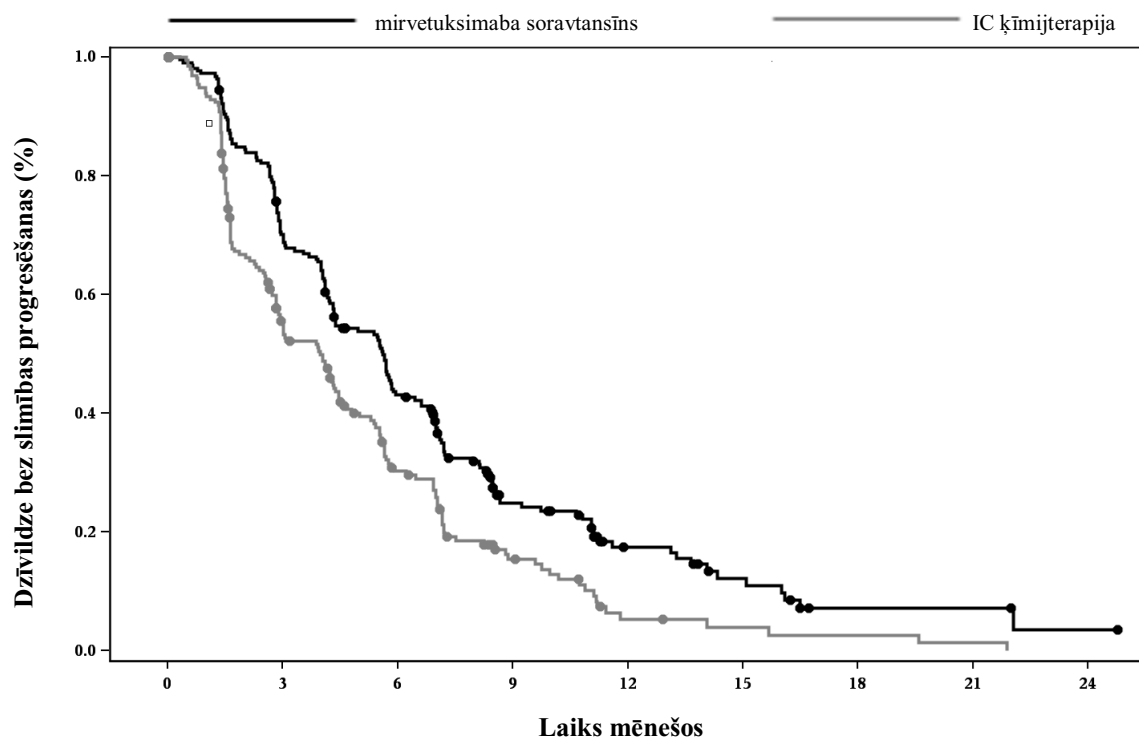
Efektivitātes rādītājs	ELAHERE N=227	IC ķīmijterapija N=226
Riska attiecība (95% TI)	0,67 (0,504; 0,885)	

Datu apkopošanas datums: 2023. gada 6. marts.

*: iepriekš noteiktā efektivitātes robeža = 0,01313, divpusēja vērtība (koriģēta pēc novēroto nāves gadījumu skaita 204).

PFS Kaplana-Meijera līknes saskaņā ar pētnieka vērtējumu (novērošanas mediāna 11,2 mēneši) un OS (novērošanas mediāna 13,1 mēneši) norādītas 1. attēlā un 2. attēlā.

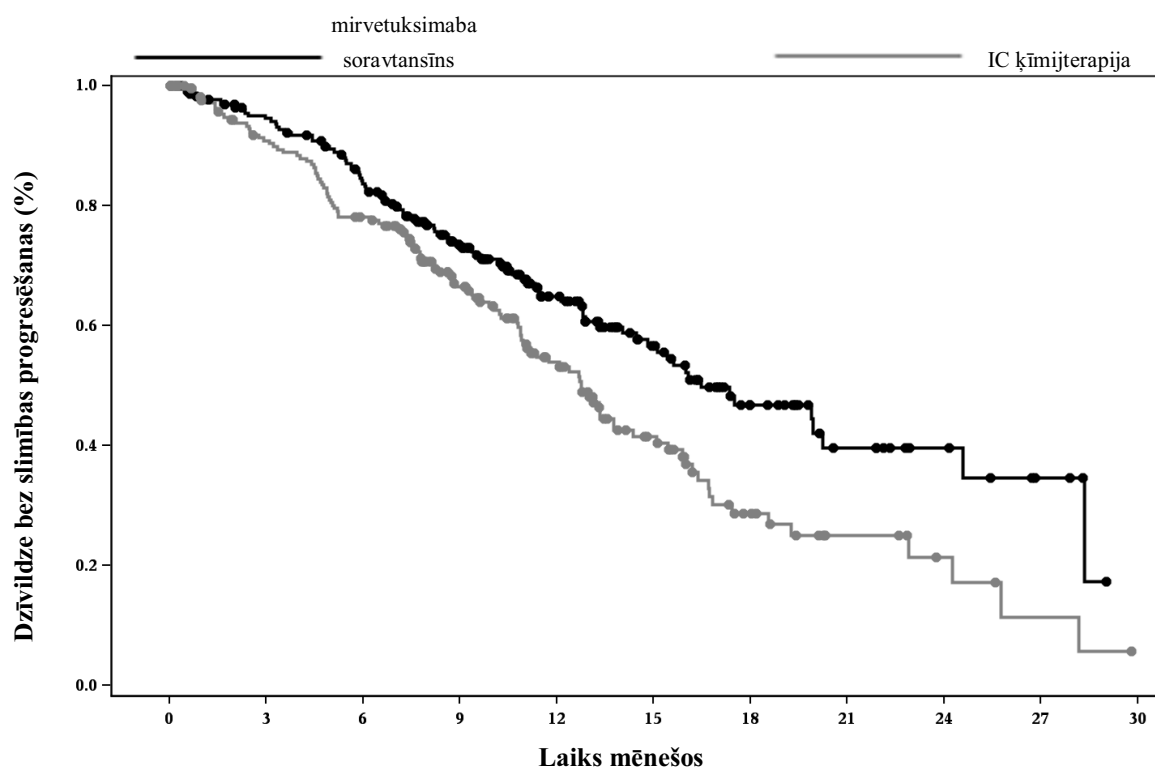
1. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līkne ārstēšanas grupās MIRASOL pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto skaits

Mirvetuksimaba									
soravtansīns	227	151	89	38	18	10	3	3	1
IC ķīmijterapija	226	98	48	19	5	3	2	1	0

2. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne ārstēšanas grupās MIRASOL pētījumā (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Riskam pakļauto skaits

Mirvetuksimaba											
soravtansīns	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
IC ķīmijterapija	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Papildu aprakstošajā analīzē ar novērošanas mediānu 20,3 mēneši, OS rezultāti atbilda primārajai analīzei.

Imūngenitāte

Bieži tika konstatētas antivielas pret zālēm (ADA - *anti-drug antibodies*). Pierādījumu par ADA ietekmi uz zāļu farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu nav, tomēr pieejamie dati joprojām ir ierobežoti.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ELAHERE visās pediātriskās populācijas apakšgrupās olnīcu vēža, olvadu vēža un peritoneālā vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika tika pētīta, pacientiem lietojot mirvetuksimaba soravtansīna devas robežās no 0,161 mg/kg līdz 8,71 mg/kg AIBW (t.i., 0,0268 reizes mazāku līdz 1,45 reizes lielāku par apstiprināto ieteicamo devu, kas ir 6 mg/kg AIBW), ja vien nebija citu norādījumu.

6. tabulā ir apkopoti mirvetuksimaba soravtansīna, nekonjugētā DM4 un tā metabolīta S-metil-DM4 iedarbības rādītāji pēc pirmā ārstēšanas cikla (3 nedēļas), lietojot mirvetuksimaba soravtansīna 6 mg/kg devu. Mirvetuksimaba soravtansīna maksimālo koncentrāciju novēroja tuvu intravenozās infūzijas beigām, nekonjugētā DM4 maksimālo koncentrāciju novēroja otrajā dienā pēc

mirvetuksimaba soravtansīna ievadīšanas, bet S-metil-DM4 maksimālā koncentrācija tika sasniegta aptuveni 3 dienas pēc mirvetuksimaba soravtansīna ievadīšanas. Mirvetuksimaba soravtansīna, DM4 un S-metil-DM4 līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc 1 ārstēšanas cikla. Pēc atkārtotas mirvetuksimaba soravtansīna ievadīšanas novēroja niecīgu mirvetuksimaba soravtansīna, DM4 un S-metil-DM4 uzkrāšanos.

6. Mirvetuksimaba soravtansīna, nekonjugētā DM4 un S-metil-DM4 iedarbības rādītāji pēc pirmā ārstēšanas cikla, lietojot mirvetuksimaba soravtansīna 6 mg/kg devu

	Mirvetuksimaba soravtansīns Vidējais (±SN)	Nekonjugētais DM4 Vidējais (±SN)	S-metil-DM4 Vidējais (±SN)
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} = maksimālā koncentrācija, AUC_{tau} = laukums zem koncentrācijas-laika līknes dozēšanas intervālā (21 diena).

Uzsūkšanās

Mirvetuksimaba soravtansīnu ievada intravenozas infūzijas veidā. Citi zāļu lietošanas veidi nav pētīti.

Izkliede

Mirvetuksimaba soravtansīna vidējais (±SN) izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 2,63 (±2,98) l. DM4 un S-metil-DM4 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* bija >99%.

Biotransformācija

Sagaidāms, ka mirvetuksimaba soravtansīna monoklonālā antiroma tiks metabolizēta katabolisma ceļā līdz maziem peptīdiem. Nekonjugēto DM4 un S-metil-DM4 metabolizē CYP3A4. Cilvēka plazmā galvenie cirkulējošie metabolīti bija DM4 un S-metil-DM4, kas veidoja attiecīgi aptuveni 0,4% un 1,4% no mirvetuksimaba soravtansīna AUC.

Eliminācija

Mirvetuksimaba soravtansīna vidējais (±SN) kopējais plazmas klīrenss bija 18,9 (±9,8) ml/stundā. Mirvetuksimaba soravtansīna vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pēc pirmās devas bija 4,9 dienas. Nekonjugētā DM4 vidējais (±SN) kopējais plazmas klīrenss bija 14,5 (±4,5) ml/stundā un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 2,8 dienas. S-metil-DM4 vidējais (±SN) kopējais plazmas klīrenss bija 5,3 (±3,4) l/stundā un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 5,1 diena. *In vitro* un neklīniskie *in vivo* pētījumi liecina, ka DM4 un S-metil-DM4 galvenokārt metabolizē CYP3A4 un tiek izvadīti ar žults ekskreciju fēcēs.

Īpašas pacientu grupas

Klīniski nozīmīgas mirvetuksimaba soravtansīna farmakokinētikas atšķirības nenovēroja, vērtējot atkarībā no vecuma (no 32 līdz 89 gadiem), rases (baltā, melnā vai aziātu), ķermeņa masas (no 36 līdz 136 kg), viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns ≤ NAR un jebkāda ASAT > NAR vai kopējais bilirubīns no >1 līdz 1,5 reizes pārsniedz NAR un jebkāda ASAT) vai viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no ≥30 un <90 ml/min). Mirvetuksimaba soravtansīna farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns >1,5 NAR un jebkāda ASAT) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 15 līdz 30 ml/min) nav zināma.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

In vitro pētījumi

Citohroma P450 (CYP) enzīmi: nekonjugētais DM4 ir laika atkarīgs CYP3A4 inhibitors. Nekonjugētais DM4 un S-metil-DM4 nav tiešie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A inhibitori. DM4 un S-metil-DM4 nav CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 induktori.

Transportvielu sistēmas: nekonjugētais DM4 un S-metil-DM4 ir P-gp substrāti, bet ne inhibitori.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pēc mirvetuksimaba soravtansīna vienreizējas devas ievadīšanas *Cynomolgus* pērtiķiem identificētie mērķa orgāni bija āda un kaulu smadzeņu un limfoido audu šūnu izsīkums. Atkārtotu devu ievadīšana *Cynomolgus* pērtiķiem un Holandes trušiem liecināja arī par oftalmoloģisku atradi, ieskaitot radzenes mikrocistas, pigmentāciju, plānāku radzeni un radzenes epitēlija deģenerāciju/nekrozi. Minētā atrade bija atkarīga no devu ievadīšanas intensitātes (devas un ievadīšanas grafika), un devu ievadīšana ar 3 nedēļu starplaiku (klīniskā devu lietošanas shēma) kopumā izraisīja mazākas izmaiņas un atveseļošanās.

Mirvetuksimaba soravtansīna vai DM4 kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

DM4 un S-metil-DM4 nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā. DM4 un S-metil-DM4 izraisīja mikrokodoliņu veidošanos polihromātiskos eritrocītos.

Pētījumi ar dzīvniekiem par mirvetuksimaba soravtansīna toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti.

Fertilitātes pētījumi ar mirvetuksimaba soravtansīnu vai DM4 nav veikti. Dati par ELAHERE ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Tomēr, tā kā ELAHERE darbības mehānisma pamatā ir mikrocaurulīšu bojājums un strauji dalošos šūnu bojāeja, zāļu ietekme uz fertilitāti ir iespējama.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe (E260)
Nātrija acetāts (E262)
Saharoze
Polisorbāts 20 (E432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

ELAHERE nav saderīgs ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
5 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta no 1 mg/ml līdz 2 mg/ml koncentrācijā 8 stundas no 15 °C līdz 25 °C temperatūrā vai 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, kam seko 8 stundas no 15 °C līdz 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobu piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī stāvus (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Stikla (1. klase) flakons ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija blīvi ar koši zilu noplēšamu polipropilēna vāciņu. Flakons satur 20 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ELAHERE ir citotoksiskas zāles. Jāievēro attiecīgās īpašas rīkošanās un likvidēšanas procedūras.

Sagatavošana

- Aprēķināt devu (mg) (pamatojoties uz pacienta AIBW), nepieciešamo šķīduma kopējo tilpumu (ml) un nepieciešamo ELAHERE flakonu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pilnai devai būs nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Izņemt ELAHERE flakonus no ledusskapja un ļaut tiem sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav daļiņu un krāsas izmaiņu, ja to atļauj šķīduma un iepakojuma veids. ELAHERE ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains šķīdums.
- Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai ja tajā ir svešas daļiņas.
- Viegli pagrozīt un pārbaudīt katru flakonu pirms aprēķinātā ELAHERE devas tilpuma ievilkšanas turpmākai atšķaidīšanai. Nekratīt flakonu.
- Izmantojot aseptisku tehniku, ievilkt aprēķināto ELAHERE devas tilpumu turpmākai atšķaidīšanai.
- ELAHERE nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienai devai. Flakonā palikusī neizmantotā daļa ir jāizmet.

Atšķaidīšana

- Pirms ievadīšanas ELAHERE jāatšķaida ar 5% glikozes šķīdumu līdz galīgajai koncentrācijai no 1 mg/ml līdz 2 mg/ml.
- ELAHERE nav saderīgs ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. ELAHERE nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm vai intravenoziem šķīdumiem.
- Noteikt 5% glikozes šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai sasniegtu galīgo atšķaidītās aktīvās vielas koncentrāciju. Liekais 5% glikozes šķīdums vai nu jāatvelk no iepriekš uzpildītā intravenozā maisa, vai jāpievieno aprēķinātais 5% glikozes šķīduma tilpums sterilam tukšam

intravenozam maisam. Pēc tam jāpievieno aprēķinātais ELAHERE devas tilpums intravenozajam maisam.

- Viegli samaisīt atšķaidīto šķīdumu, vairākas reizes lēnām apgriežot maisu, lai nodrošinātu vienmērīgu sajaukšanos. Nekratīt un neskalināt.
- Ja atšķaidītais infūzijas šķīdums netiek izlietots nekavējoties, uzglabāt šķīdumu saskaņā ar 6.3. apakšpunktu. Ja tas ir bijis ledusskapī, pirms ievadīšanas jāļauj infūzijas maisam sasilt līdz istabas temperatūrai. Pēc uzglabāšanas ledusskapī atšķaidītais infūzijas šķīdums jāievada 8 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku).
- Nesasaldēt sagatavoto infūzijas šķīdumu.

Ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda ELAHERE intravenozais infūzijas maiss, vai tajā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu.
- Pirms ELAHERE ievadīšanas jāievada premedikācijas zāles (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Ievadīt ELAHERE tikai intravenozas infūzijas veidā, izmantojot 0,2 vai 0,22 µm poliētersulfona (PES) iekšējo filtru. Neaizvietot ar citiem membrānas materiāliem.
- Jāizvairās no ievadīšanas, izmantojot di-2-etilheksilftalātu (DEHP – *Di-2-ethylhexyl phthalate*) saturošas ierīces.
- Ievadīt sākotnējo devu intravenozas infūzijas veidā ar ātrumu 1 mg/min. Ja ir laba panesamība pēc 30 minūtēm ar 1 mg/min, infūzijas ātrumu var palielināt līdz 3 mg/min. Ja ir laba panesamība pēc 30 minūtēm ar 3 mg/min, infūzijas ātrumu var palielināt līdz 5 mg/min.
- Ja, lietojot iepriekšējo devu, nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, nākamās infūzijas jāsāk ar maksimāli panesamo ātrumu, un to var palielināt līdz maksimālajam infūzijas ātrumam 5 mg/min, atkarībā no panesamības.
- Pēc infūzijas izskalot intravenozo sistēmu ar 5% glikozes šķīdumu, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu. Nelietot skalošanai citus intravenozos šķīdumus.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1866/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELAHERE 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
mirvetuximabum soravtansinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 5 mg mirvetuksimaba soravtansīna. Viens flakons satur 100 mg mirvetuksimaba soravtansīna 20 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: ledus etiķskābe (E260), nātrija acetāts (E262), saharoze, polisorbāts 20 (E432), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
100 mg/20 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles
Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1866/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ELAHERE 5 mg/ml sterils koncentrāts
mirvetuximabum soravtansinum
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/20 ml

6. CITA

Citotoksiskas zāles

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

ELAHERE 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *mirvetuximabum soravtansinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ELAHERE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ELAHERE lietošanas
3. Kā Jūs saņemsiet ELAHERE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ELAHERE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ELAHERE un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Elahere

ELAHERE ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu mirvetuksimaba soravtansīnu.

ELAHERE lieto olnīcu vēža, olvadu (viens no diviem gariem cauruļveida orgāniem, kas savieno olnīcas ar dzemdi) vēža vai primāra peritoneāla vēža (vēzis veidojas serozajā apvalkā, kas aptver vēdera dobuma sienas un vēdera dobuma orgānus un nav izplatījies no citiem ķermeņa orgāniem) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. To lieto pacientiem, kuriem uz vēža šūnu virsmas atrodas olbaltumviela, ko sauc par folāta alfa receptori ($FR\alpha$), un kuriem iepriekš nebija atbildes reakcijas vai šobrīd atbildes reakcija ir zudusi pret platīnu saturošu ķīmijterapiju un kuri iepriekš jau saņēmuši no vienas līdz trijām terapijas shēmām.

Kā Elahere darbojas

ELAHERE aktīvā viela mirvetuksimaba soravtansīns satur monoklonālo antivielu, kas ir piesaistīta pretvēža zālēm. Monoklonālā anti viela ir olbaltumviela, kas atpazīst un piesaistās $FR\alpha$ olbaltumvielai uz vēža šūnām. Kad tas notiek, mirvetuksimaba soravtansīns iekļūst vēža šūnā un atbrīvo pretvēža vielu DM4. DM4 izjauc vēža šūnu normālo augšanas procesu. Tas var palīdzēt iznīcināt vēža šūnas un pārtraukt slimības izplatīšanos organismā.

Ārsts pārliecināsies, vai Jums ir veikts tests, kas apstiprina, ka esat piemērots ELAHERE saņemšanai. Šo testu veic Jūsu audzēja audi. Ja Jums būs pieejami audi no iepriekšējas operācijas vai biopsijas, varēs pārbaudīt arhivēto materiālu. Ja nebūs pieejami šie audi, šim testam būs nepieciešama audzēja biopsija.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kādi jautājumi par ELAHERE iedarbību vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms ELAHERE lietošanas

Jūs nedrīkstat saņemt ELAHERE:

- ja Jums ir alerģija pret mirvetuksimaba soravtansīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ELAHERE saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir redzes traucējumi vai acu bojājumi, kuru gadījumā ir nepieciešama pastāvīga ārstēšana vai uzraudzība;
- ja Jums ir roku un kāju nervu bojājumi; simptomi var būt nejutīgums, tirpšana vai vājums;
- esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. ELAHERE var kaitēt nedzimušajam bērnam, lietojot to grūtniecības laikā.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja ārstēšanās ar ELAHERE laikā pamanāt kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām (skatīt 4. punktu):

- **Acu bojājumi.** ELAHERE var izraisīt smagus acu bojājumus, piemēram, redzes zudumu, radzenes bojājumu (acs caurspīdīgā slāņa bojājums jeb keratopātija), sausumu acīs, pastiprinātu jutību pret gaismu (fotofobiju) vai sāpes acīs. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūs apmeklēsiet acu ārstu. Ir svarīgi, lai Jūs pirms katra ārstēšanas cikla sākuma paziņotu par visiem jauniem vai progresējošiem acu bojājumiem. Ārstēšanas laikā ieteicams lietot mitrinošus acu pilienus. Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, kas skar acis, ārsts var ieteikt lietot kortikosteroīdus saturošus acu pilienus. Ārstēšanas ar ELAHERE laikā nelietojiet kontaktlēcas, ja vien to nav ieteicis veselības aprūpes speciālists. Skatīt “Acu aprūpe” 3. punktā.
- **Plaušu iekaisums.** Ar ELAHERE ārstētiem pacientiem var rasties smaga, dzīvībai bīstama plaušu rētošanās (intersticiāla plaušu slimība), tai skaitā plaušu iekaisums. Ārsts uzraudzīs iespējamo plaušu iekaisuma pazīmju rašanos. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir klepus, sēkšana, sāpes krūtīs vai apgrūtināta elpošana.
- **Nervu bojājumi rokās un kājās.** Ārstējoties ar ELAHERE, var rasties nopietni un smagi nervu bojājumi rokās un kājās. Ārsts Jūs uzraudzīs, vai nerodas nervu bojājuma pazīmes. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi nervu bojājuma simptomi kā nejutīgums, tirpšana, durstoša sajūta (parestēzija), dedzināšanas sajūta, sāpes, muskuļu vājums un nepatīkama, patoloģiska pieskāriena sajūta (dizestēzija) rokās vai kājās.
- **Ar infūziju saistītas reakcijas.** Lietojot ELAHERE, radās ar infūziju saistītas reakcijas. Lai samazinātu šo reakciju risku, ārsts Jums nozīmēs dažas zāles, skatīt “Pirms infūzijas saņemtas zāles” 3. punktā. Smagu reakciju gadījumā ārsts nekavējoties pārtrauks infūziju un Jums tiks nozīmēta atbalstoša terapija.

Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, ārsts var pārtraukt/samazināt ārstēšanu līdz laikam, kad izzūd simptomi; nopietnākos gadījumos ārstēšanu pilnīgi pārtrauks.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadiem, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un ELAHERE

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par receptu un bezreceptu zālēm, vitamīniem un augu izcelsmes līdzekļiem. Tas ir tāpēc, ka dažas zāles var ietekmēt ELAHERE darbību. Turklāt ELAHERE var ietekmēt dažu citu zāļu darbību.

Šādas zāles var paaugstināt ELAHERE blakusparādību risku, palielinot ELAHERE daudzumu asinīs:

- ceritinibs (pretvēža zāles nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai);
- klaritromicīns (antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- kobicistats, ritonavīrs (pretvīrusu zāles HIV/AIDS ārstēšanai);

- idelalisibs (pretvēža zāles noteiktu asins vēža veidu ārstēšanai);
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols (pretsēnīšu zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- nefazodons (antidepresants);
- telitromicīns (antibiotika sadzīvīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai).

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās ELAHERE devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

ELAHERE var kaitēt nedzimušajam bērnam, lietojot to grūtniecības laikā, jo satur vielu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt gēnus un ātri augošas šūnas. Tādēļ ELAHERE lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība ELAHERE lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc ārstēšanas beigām.

Ja Jums ir iespējama grūtniecības iestāšanās, pirms ārstēšanas ar ELAHERE uzsākšanas Jūs lūgs veikt grūtniecības testu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās devas. ELAHERE var izdalīties mātes pienā.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar ELAHERE nav veikti, un dati par zāļu ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Tomēr zāļu iedarbības dēļ ir iespējami fertilitātes traucējumi, lietojot šīs zāles.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ELAHERE var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas neskaidra redze, nervu bojājumi, kas izraisa sāpes, nejutīgumu vai vājumu plaukstās, rokās vai pēdās, nogurums vai reibonis, nevadiet transportlīdzekli, neizmantojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus, līdz simptomi pilnībā uzlabojas.

ELAHERE satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

ELAHERE satur polisorbātu

Šīs zāles satur 2,11 mg polisorbāta 20 katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā Jūs saņemsiet ELAHERE

ELAHERE Jums ievadīs ārsts vai medmāsa ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu. Jūs saņemsiet ELAHERE infūzijas (pilienu) veidā vēnā (intravenozi) 2 – 4 stundu laikā ik pēc 3 nedēļām (to sauc par “21 dienas ārstēšanas ciklu”). Ārsts izlems, cik ārstēšanas cikli Jums būs nepieciešami.

Zāles, ko lieto pirms infūzijas

Apmēram 30 minūtes pirms katras infūzijas ārsts Jums nozīmēs šādas zāles:

- kortikosteroīdi (piemēram, deksametazons), lai novērstu iekaisuma rašanos;
- antihistamīna līdzekļi (piemēram, difenhidramīns), lai novērstu alerģiskas reakcijas;
- pretdrudža līdzekļi (piemēram, paracetamols) drudža samazināšanai.

Ja Jums iepriekš ir bijušas ar infūziju saistītas reakcijas, dienu pirms infūzijas Jūs varat saņemt arī kortikosteroīdus.

Pirms katras devas un pēc vajadzības ārsts Jums nozīmēs zāles, lai mazinātu sliktu dūšu un vemšanu.

Acu aprūpe

Pirms ārstēšanas ar ELAHERE uzsākšanas acu ārsts pārbaudīs acis.

- Pirms katra ārstēšanas cikla ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam vai acu ārstam, ja Jums ir jauni vai progresējoši acu bojājumi. Ja ārstēšanas laikā Jums attīstīsies vidēji smagi vai smagi acu bojājumi, ārsts var samazināt ārstēšanas devu, līdz būs novērojama uzlabošanās.
- Ārsts var pielāgot, pārtraukt vai pilnīgi izbeigt ārstēšanu ar ELAHERE, ja pazīmes un simptomi norāda uz jebkādu acu stāvokļa pasliktināšanos.

Kontaktlēcas

- Ārstēšanas ar ELAHERE laikā nelietojiet kontaktlēcas, ja vien to nav ieteicis ārsts vai acu ārsts.

Acu pilieni

- Ārstēšanas ar ELAHERE laikā ieteicams lietot mitrinošus acu pilienus, kad nepieciešams.
- Ja Jums rodas vidēji smagas vai smagas acu blakusparādības, ārsts var ieteikt lietot steroīdus saturošus acu pilienus.
- Ir svarīgi ievērot ārsta norādījumus par to, kad lietot steroīdus saturošos acu pilienus, un pēc steroīdu saturošo acu pilienu lietošanas nogaidīt vismaz 15 minūtes pirms mitrinošo acu pilienu lietošanas.

Devas izmaiņas blakusparādību gadījumā

Ārsts pielāgos Jūsu ELAHERE devu, ja Jums būs jebkādas blakusparādības (skatīt “Iespējamās blakusparādības” 4. punktā).

Ja Jūs saņemsiet vairāk ELAHERE nekā noteikts

Tā kā infūziju Jums ievadīs ārsts vai atbilstoši apmācītas medmāsas, pārdozēšana ir maz ticama. Ja nejauši saņemsiet pārāk daudz zāļu, ārsts Jūs uzraudzīs un veiks atbilstošus atbalstošus pasākumus.

Ja ELAHERE deva tiek izlaista

Ja Jūs esat aizmirsis vai izlaidis savu apmeklējumu, zvaniet ārstam vai ārstniecības centram, lai pēc iespējas drīzāk vienotos par citu apmeklējuma laiku. Negaidiet līdz nākamajam plānotajam apmeklējumam. Lai ārstēšana būtu pilnībā efektīva, ir ļoti svarīgi neizlaist devu, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Ja pārtraucat ārstēšanu ar ELAHERE

Jūs nedrīkstat priekšlaicīgi pārtraukt ārstēšanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Terapijai ar ELAHERE parasti nepieciešami vairāki ārstēšanas cikli. Saņemto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, kā audzējs reaģēs uz ārstēšanu. Tādēļ Jums jāturpina saņemt ELAHERE pat tad, ja redzat, ka simptomi uzlabojas, un līdz ārsts izlemj, ka ELAHERE lietošana jāpārtrauc.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmācai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, ziņots par tālāk norādītajām blakusparādībām.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai vai nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām.

- **Acu bojājumi** (ļoti bieži – var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): pazīmes vai simptomi var būt radzenes jeb acs caurspīdīgā slāņa bojājumi (keratopātija), acs lēcas apduļķošanās (katarakta), neskaidra redze, jutība pret gaismu (fotofobija), sāpes acī un sausa acs.
- **Plaušu iekaisums** (ļoti bieži – var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): pazīmes vai simptomi var būt apgrūtināta elpošana, klepus, zems skābekļa līmenis, kas izraisa apjukumu, nemieru, paātrinātu sirdsdarbību, zilganu ādu vai rētošanos plaušās, ko var diagnosticēt ar rentgena palīdzību.
- **Nerva bojājums rokās un kājās** (ļoti bieži – var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): nerva bojājuma pazīmes un simptomi var būt durstoša sajūta, tirpšanas vai dedzināšanas sajūta, sāpes nerva ievainojuma dēļ, muskuļu vājums un nepatīkama, patoloģiska pieskāriena sajūta, īpaši rokās vai kājās.
- **Ar infūziju saistītas reakcijas/paaugstināta jutība** (bieži – var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi var būt zems asinsspiediens, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana, galvassāpes, apreibuma sajūta, apgrūtināta elpošana, sēkšana, izsitumi, pietūkums, pietūkums sejā vai acu apvidū, šķaudīšana, nieze, muskuļu vai locītavu sāpes.

Iespējamās blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija – UCI (to organisma daļu infekcija, kas uzkrāj un izdala urīnu);
- mazs sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt nogurumu un bālu ādu (anēmija);
- mazs trombocītu skaits asinīs, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos (trombocitopēnija);
- samazināta ēstgriba;
- zems magnija līmenis asinīs, simptomi ir slikta dūša, vājums, raustīšanās, krampji vai neregulāra sirdsdarbība (hipomagnēmija);
- galvassāpes;
- vēdera pietūkums (vēdera uzpūšanās);
- vēdera sāpes;
- caureja;
- aizcietējums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- locītavu sāpes (artralģija);
- nogurums;
- asins analīzes, kas liecina par aspartātaaminotransferāzes (ASAT) un alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanos asinīs, norādot uz aknu darbības traucējumiem;

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems neitrofilo leukocītu (leikocītu veids, kas cīnās ar infekciju) līmenis (neitropēnija);
- zems kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt vājumu, muskuļu krampjus, tirpšanu un sirds ritma traucējumus (hipokaliēmija);
- dehidratācija;
- apgrūtināta iemigšana un miega traucējumi, slikta miega kvalitāte (bezmiegs);
- garšas sajūtas traucējumi (disgeizija);
- reiboņa sajūta;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);

- šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā (ascīts);
- skābā kuņģa satura atgrūšana barības vadā (gastroezofageālā atvēršanas slimība);
- mutes gļotādas iekaisums (stomatīts);
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- augsts bilirubīna līmenis asinīs (hiperbilirubinēmija), kas var izraisīt ādas vai acu baltumu dzelti;
- nieze;
- muskuļu sāpes (miālģija);
- muguras sāpes;
- sāpes rokās, plaukstās, kājās un pēdās;
- muskuļu spazmas;
- asins analīzes, kas liecina par sārmainās fosfatāzes (SF) un gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanos asinīs, norādot uz aknu darbības traucējumiem;
- ķermeņa masas zudums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ELAHERE

ELAHERE uzglabās ārsts un farmaceits slimnīcā vai klīnikā.

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabājiet flakonus ledusskapī stāvus (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja atšķaidītais infūzijas šķīdums netiek lietots nekavējoties, uzglabāt to istabas temperatūrā (15 °C – 25 °C) ne ilgāk kā 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) vai ledusskapī (2 °C – 8 °C) ne ilgāk kā 24 stundas, pēc tam istabas temperatūrā (15 °C - 25 °C) ne ilgāk kā 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Slimnīcas farmaceits izmetīs zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ELAHERE satur

- Aktīvā viela ir mirvetuksimaba soravtansīns.
- Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe (E260), nātrija acetāts (E262), saharoze, polisorbāts 20 (E432), ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

ELAHERE ārējais izskats un iepakojums

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains šķīdums. Tas ir iepakots stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija blīvi un koši zilu noplēšamu vāciņu.

Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie

Portugal

AbbVie, Lda.

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>.

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā, <paliecinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

ELAHERE ir citotoksiskas zāles. Jāievēro attiecīgās īpašas rīkošanās un likvidēšanas procedūras.

Sagatavošana

- Aprēķināt devu (mg) (pamatojoties uz pacienta koriģēto ideālo ķermeņa masu (AIBW - *adjusted ideal body weight*), nepieciešamo šķīduma kopējo tilpumu (ml) un nepieciešamo ELAHERE flakonu skaitu. Pilnai devai būs nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Izņemt ELAHERE flakonus no ledusskapja un ļaut tiem sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav daļiņu un krāsas izmaiņu, ja to atļauj šķīduma un iepakojuma veids. ELAHERE ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains šķīdums.
- Zāles nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai ja tajā ir svešas daļiņas.
- Viegli pagrozīt un pārbaudīt katru flakonu pirms aprēķinātā ELAHERE devas tilpuma ievilkšanas turpmākai atšķaidīšanai. Nekratīt flakonu.
- Izmantojot aseptisku tehniku, ievilkt aprēķināto ELAHERE devas tilpumu turpmākai atšķaidīšanai.

- ELAHERE nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienai devai. Flakonā palikusī neizmantojama daļa ir jāizmet.

Atšķaidīšana

- Pirms ievadīšanas ELAHERE jāatšķaida ar 5% glikozes šķīdumu līdz galīgajai koncentrācijai no 1 mg/ml līdz 2 mg/ml.
- ELAHERE nav saderīgs ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. ELAHERE nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm vai intravenoziem šķīdumiem.
- Noteikt 5% glikozes šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai sasniegtu galīgo atšķaidītās aktīvās vielas koncentrāciju. Liekais 5% glikozes šķīdums vai nu jāatvelk no iepriekš uzpildītā intravenozā maisa, vai jāpievieno aprēķinātais 5% glikozes šķīduma tilpums sterīlam tukšam intravenozam maisam. Pēc tam jāpievieno aprēķinātais ELAHERE devas tilpums intravenozajam maisam.
- Viegli samaisīt atšķaidīto šķīdumu, vairākas reizes lēnām apgriežot maisu, lai nodrošinātu vienmērīgu sajaukšanos. Nekratīt un neskalināt.
- Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta robežās no 1 mg/ml līdz 2 mg/ml 8 stundas 15 °C–25 °C temperatūrā vai 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, pēc tam 8 stundas 15 °C–25 °C temperatūrā.
- No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobu piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.
- Ja atšķaidītais infūzijas šķīdums netiek izlietots nekavējoties, uzglabāt šķīdumu saskaņā ar zāļu apraksta 6.3. apakšpunktu. Ja tas ir bijis ledusskapī, pirms ievadīšanas jāļauj infūzijas maisam sasilt līdz istabas temperatūrai. Pēc uzglabāšanas ledusskapī atšķaidītais infūzijas šķīdums jāievada 8 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku).
- Nesasaldēt sagatavoto infūzijas šķīdumu.

Ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda ELAHERE intravenozais infūzijas maiss, vai tajā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu.
- Pirms ELAHERE ievadīšanas jāievada premedikācijas zāles (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Ievadīt ELAHERE tikai intravenozas infūzijas veidā, izmantojot 0,2 vai 0,22 µm poliētersulfona (PES) iekšējo filtru. Neaizvietot ar citiem membrānas materiāliem.
- Jāizvairās no ievadīšanas, izmantojot di-2-etilheksilftalātu (DEHP – *Di-2-ethylhexyl phthalate*) saturošas ierīces.
- Ievadīt sākotnējo devu intravenozas infūzijas veidā ar ātrumu 1 mg/min. Ja ir laba panesamība pēc 30 minūtēm ar 1 mg/min, infūzijas ātrumu var palielināt līdz 3 mg/min. Ja ir laba panesamība pēc 30 minūtēm ar 3 mg/min, infūzijas ātrumu var palielināt līdz 5 mg/min.
- Ja, lietojot ar iepriekšējo devu, nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, nākamās infūzijas jāsāk ar maksimāli panesamo ātrumu, un to var palielināt līdz maksimālajam infūzijas ātrumam 5 mg/min, atkarībā no panesamības.
- Pēc infūzijas izskalot intravenozo sistēmu ar 5% glikozes šķīdumu, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu. Nelietot skalošanai citus intravenozos šķīdumus.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.