

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ELAHERE 5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 5 mg mirvetuximab-soravtanzínu.
Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg mirvetuximab-soravtanzínu v 20 ml.

Mirvetuximab-soravtanzín je konjugát protilátky a liečiva (antibody-drug conjugate, ADC) zacielený na folátový receptor alfa (folate receptor alpha, FR α). ADC sa skladá z monoklonálnej protilátky anti-FR α podtypu IgG1 produkovanej pomocou technológie rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka a pripojenej pomocou štiepiteľného linkera (4-(2-pyridinylditio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pyrolidinyl) ester kyseliny butánovej) k majtanzinoidu DM4, ktorý pôsobí proti tubulínu. Mirvetuximab-soravtanzín obsahuje v priemere 3,4 molekuly DM4 naviazané na protilátku anti-FR α .

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 2,11 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ELAHERE je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientok s pozitívitou folátového receptora alfa (FR α) s platina rezistentným high-grade seróznym epiteliálnym karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym karcinómom peritonea, ktoré podstúpili jeden až tri predchádzajúce režimy systémovej liečby (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom ELAHERE musí iniciovať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov a liečba musí prebiehať pod jeho dohľadom.

Výber pacientok

Vhodné pacientky majú mať FR α stav nádoru definovaný ako ≥ 75 % životaschopných nádorových buniek, s preukázateľným stredne silným (2+) a/alebo silným (3+) sfarbením membrány pomocou imunohistochemie (immunohistochemistry, IHC), hodnoteným pomocou *in vitro* diagnostickej (*in vitro* diagnostic, IVD) zdravotníckej pomôcky s označením CE s príslušným účelom použitia. Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, mal by sa použiť alternatívny validovaný test.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku ELAHERE je 6 mg/kg upravenej ideálnej telesnej hmotnosti (adjusted ideal body weight, AIBW) podávaná raz za 3 týždne (21-dňový cyklus) intravenóznou infúziou až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Dávkovanie na základe AIBW znižuje variabilitu expozície u pacientok s podváhou alebo nadváhou.

Celková dávka lieku ELAHERE sa vypočíta na základe AIBW každej pacientky podľa nasledujúceho vzorca:

$$\text{AIBW} = \text{ideálna telesná hmotnosť (IBW [kg])} + 0,4 * (\text{skutočná hmotnosť [kg]} - \text{IBW})$$
$$\text{IBW ženy [kg]} = 0,9 * \text{výška [cm]} - 92$$

Pre pacientku s výškou 165 cm a hmotnosťou 80 kg

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

Premedikácia

Premedikácia pre prípad reakcií súvisiacich s infúziou (infusion related reactions, IRR), nevoľnosti a vracania

Pred každou infúziou lieku ELAHERE sa má podať premedikácia uvedená v tabuľke 1, aby sa znížil výskyt a závažnosť IRR, nevoľnosti a vracania.

Tabuľka 1: Premedikácia pred každou infúziou lieku ELAHERE

Premedikácia	Spôsob podania	Príklady (alebo ekvivalent)	Čas podania pred infúziou lieku ELAHERE
Kortikosteroid	intravenózne	dexametazón 10 mg	najmenej 30 minút pred
Antihistaminikum	perorálne alebo intravenózne	difenhydramín 25 mg až 50 mg	
Antipyretikum	perorálne alebo intravenózne	acetaminofén alebo paracetamol 325 mg až 650 mg	
Antiemetikum	perorálne alebo intravenózne	antagonista receptora serotonínu 5-HT ₃ alebo vhodné alternatívy	pred každou dávkou a po podaní inej premedikácie

U pacientok s nevoľnosťou a/alebo vracaním sa môžu podľa potreby zvážiť ďalšie antiemetiká.

U pacientok, u ktorých sa vyskytnú IRR ≥ 2 . stupňa, sa má zvážiť dodatočná premedikácia dexametazónom 8 mg dvakrát denne (alebo ekvivalent) v deň pred podaním lieku ELAHERE.

Očné vyšetrenie a premedikácia

Očné vyšetrenie: Pred začatím liečby liekom ELAHERE a v prípade, že sa u pacientky pred ďalšou dávkou objavia nové alebo zhoršujúce sa očné príznaky, sa má vykonať očné vyšetrenie vrátane vyšetrenia zrakovkej ostrosti a vyšetrenia štrbinovou lampou. U pacientok s nežiaducimi očnými reakciami ≥ 2 . stupňa sa majú vykonať ďalšie očné vyšetrenia minimálne každý druhý cyklus a podľa klinickej indikácie až do ich vymiznutia alebo návratu do východiskového stavu.

Lokálne očné steroidy: U pacientok, u ktorých sa pri vyšetrení štrbinovou lampou zistia prejavy nežiaducich reakcií rohovky ≥ 2 . stupňa (keratopatia), sa pri ďalších cykloch liečby liekom ELAHERE

odporúča sekundárna profylaxia očnými lokálnymi steroidmi, pokiaľ očný lekár pacientky nerozhodne, že riziká takejto liečby prevažujú nad jej prínosmi.

- Pacientky majú byť poučené, aby používali steroidné očné kvapky v deň infúzie lieku ELAHERE a počas nasledujúcich 7 dní každého cyklu (pozri tabuľku 3).
- Pacientky majú byť upozornené, aby po podaní očného lokálneho steroidu počkali aspoň 15 minút pred podaním lubrikačných očných kvapiek.

Počas liečby očnými lokálnymi steroidmi sa má pravidelne vykonávať meranie vnútroočného tlaku a vyšetrenie štrbinovou lampou.

Lubrikačné očné kvapky: Odporúča sa poučiť pacientky, aby počas liečby liekom ELAHERE používali lubrikačné očné kvapky.

Úpravy dávky

Pred začiatkom každého cyklu má byť pacientka upozornená, aby akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky oznámila ošetrovateľovi alebo kvalifikovanej osobe.

U pacientok, u ktorých sa objavia nové alebo zhoršujúce sa očné príznaky, sa má pred podaním dávky vykonať očné vyšetrenie. Ošetrovateľ má pred podaním dávky skontrolovať správu z očného vyšetrenia pacientky a určiť dávku lieku ELAHERE na základe závažnosti nálezov na vážnejšie postihnutom oku.

Zníženia dávky a úpravy v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľkách 2 a 3. Plán podávania sa má dodržiavať v trojtýždňovom intervale medzi jednotlivými dávkami.

Tabuľka 2: Plán znižovania dávky

	Úrovne dávky lieku ELAHERE
Úvodná dávka	6 mg/kg AIBW
Prvé zníženie dávky	5 mg/kg AIBW
Druhé zníženie dávky	4 mg/kg AIBW*

* U pacientok, ktoré netolerujú 4 mg/kg AIBW, sa má liečba natrvalo ukončiť.

Tabuľka 3: Úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Nežiaduca reakcia	Závažnosť nežiaducej reakcie*	Úprava dávky
Keratitída/keratopatia (pozri časti 4.4 a 4.8)	Nekonfluentná superficiálna keratitída/keratopatia	Sledovať
	Konfluentná superficiálna keratitída/keratopatia, defekt epitelu rohovky alebo strata najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti o 3 alebo viac riadkov	Pozastaviť dávku, kým nedôjde k zlepšeniu na nekonfluentnú superficiálnu keratitídu/keratopatiu alebo k zmierneniu, prípadne vyliečeniu, potom dávku ponechajte na rovnakej úrovni. Zvážiť zníženie dávky u pacientok s recidivujúcou konfluentnou keratitídou/keratopatiou napriek najlepšej podpornej liečbe alebo u pacientok s očnou toxicitou trvajúcou dlhšie ako 14 dní.
	Vred rohovky alebo stromálny zákal, alebo najlepšie korigovaná zraková ostrosť do diaľky 6/60 alebo horšia	Pozastaviť dávku, kým nedôjde k zlepšeniu na nekonfluentnú superficiálnu keratitídu/keratopatiu alebo k zmierneniu, prípadne vyliečeniu, potom dávku znížiť o jednu úroveň
	Perforácia rohovky	Natrvalo ukončiť podávanie

Nežiaduca reakcia	Závažnosť nežiaducej reakcie*	Úprava dávky
Pneumonitída (pozri časti 4.4 a 4.8)	1. stupeň	Sledovať.
	2. stupeň	Pozastaviť dávku do dosiahnutia 1. alebo nižšieho stupňa, potom udržiavať rovnakú úroveň dávky alebo zvážiť zníženie dávky, ak sa opakuje, trvá dlhšie ako 28 dní alebo podľa uváženia lekára
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončiť podávanie
Periférna neuropatia (pozri časti 4.4 a 4.8)	2. stupeň	Pozastaviť dávku do dosiahnutia 1. alebo nižšieho stupňa, potom dávku znížiť o jednu úroveň
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončiť podávanie
Reakcie spojené s podávaním infúzie/precitlivosť (pozri časti 4.4 a 4.8)	1. stupeň	Ponechať rýchlosť infúzie
	2. stupeň	• Prerušit' infúziu a podať podpornú liečbu • Po odznení príznakov pokračovať v infúzii rýchlosťou 50 % predchádzajúcej rýchlosti a ak sa neobjavia žiadne ďalšie príznaky, zvýšiť rýchlosť podľa potreby až do ukončenia infúzie • V ďalších cykloch podávať dodatočnú premedikáciu dexametazónom 8 mg perorálne dvakrát denne v deň pred infúziou (alebo lokálny ekvivalent)
	3. alebo 4. stupeň	• Okamžite prerušit' infúziu a podať podpornú liečbu • Odporučiť pacientke, aby vyhľadala pohotovostnú starostlivosť a okamžite informovala svojho lekára, ak sa opakujú príznaky súvisiace s podávaním infúzie po prepustení zo zariadenia, kde sa podávala infúzia • Natrvalo ukončiť podávanie
Hematologické (pozri časť 4.8.)	3. alebo 4. stupeň	Pozastaviť podávanie dávky do dosiahnutia 1. alebo nižšieho stupňa, potom obnoviť podávanie dávky zníženej o jednu úroveň
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8.)	3. stupeň	Pozastaviť podávanie dávky do dosiahnutia 1. alebo nižšieho stupňa, potom obnoviť podávanie dávky zníženej o jednu úroveň
	4. stupeň	Natrvalo ukončiť podávanie

*Ak nie je uvedené inak, uplatňujú sa spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzia 5.0.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii nie je žiadne relevantné použitie lieku ELAHERE na liečbu epiteliálneho karcinómu vaječníka, vajčkovodu alebo primárneho karcinómu peritonea (pozri časť 5.1).

Staršie osoby

U pacientok vo veku ≥ 65 rokov sa neodporúča žiadna úprava dávky lieku ELAHERE (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CLcr] 30 až < 90 ml/min) sa neodporúča žiadna úprava dávky lieku ELAHERE. Liek ELAHERE sa nehodnotil u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr 15 až < 30 ml/min) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu a potenciálnu potrebu úpravy dávky u týchto pacientok nemožno určiť (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s ľahkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq$ horná hranica normy [upper limit of normal, ULN] a hladina aspartátaminotransferázy [aspartate aminotransferase, AST] > ULN alebo celkový bilirubín > 1 až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky lieku ELAHERE (pozri časť 5.2).

ELAHERE sa nesmie podávať pacientkam so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5 ULN s akoukoľvek hladinou AST).

Spôsob podávania

Liek ELAHERE je určený na intravenóznú infúziu podávanú rýchlosťou 1 mg/min. Ak je po 30 minútach infúzia dobre tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na 3 mg/min. Ak je po 30 minútach pri rýchlosti 3 mg/min infúzia dobre tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na 5 mg/min.

Informácie o inkompatibilitách sú uvedené v časti 6.2.

ELAHERE si vyžaduje riedenie 5 % roztokom glukózy na intravenóznú infúziu. Pokyny na riedenie lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

ELAHERE sa musí podávať len ako intravenózna infúzia s použitím polyétersulfónového (polyethersulfone, PES) 0,2 alebo 0,22 μ m in-line filtra (pozri Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom, časť 6.6).

Opatrenia pred manipuláciou alebo podaním lieku

Tento liek obsahuje cytotoxickú zložku, ktorá je kovalentne viazaná k monoklonálnej protilátke (pozri Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom, časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Očné poruchy

Mirvetuximab-soravtanzín môže spôsobiť závažné očné nežiaduce reakcie vrátane zhoršenia zraku (prevažne rozmazané videnie), keratopatie (poruchy rohovky), suchého oka, fotofóbie a bolesti oka (pozri časti 4.7 a 4.8).

Pred začatím liečby mirvetuximab-soravtanzínom je potrebné, aby pacientky vyšetril očný lekár.

Pred začiatkom každého cyklu má byť pacientka upozornená, aby akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa očné príznaky hlásila ošetrojúcemu lekárovi alebo kvalifikovanej osobe.

Ak sa objavia očné príznaky, má sa vykonať očné vyšetrenie, prehodnotiť správa z očného vyšetrenia pacientky a dávka mirvetuximab-soravtanzínu sa môže upraviť na základe závažnosti nálezov (pozri časť 4.2).

Počas liečby mirvetuximab-soravtanzínom sa odporúča používať lubrikačné očné kvapky. U pacientok, u ktorých sa vyvinú nežiaduce reakcie rohovky ≥ 2 . stupňa, sa pri ďalších cykloch mirvetuximab-soravtanzínu odporúčajú lokálne očné steroidy (pozri časť 4.2).

Lekár má sledovať u pacientok očnú toxicitu a na základe závažnosti a pretrvávania očných nežiaducich účinkov prerušiť, znížiť alebo natrvalo ukončiť podávanie mirvetuximab-soravtanzínu (pozri časť 4.2).

Pacientkam má byť odporúčené, aby počas liečby mirvetuximab-soravtanzínom nepoužívali kontaktné šošovky, pokiaľ im to nenariadi lekár.

Pneumonitída

U pacientok liečených mirvetuximab-soravtanzínom sa môže vyskytnúť závažné, život ohrozujúce alebo smrteľné intersticiálne ochorenie pľúc (interstitial lung disease, ILD) vrátane pneumonitídy (pozri časť 4.8).

Pacientky majú byť sledované na pľúcne prejavy a príznaky pneumonitídy, ktoré môžu zahŕňať hypoxiu, kašeľ, dyspnoe alebo intersticiálne infiltráty na snímkach z rádiologických vyšetrení. Infekčné, nádorové a iné príčiny takýchto príznakov sa majú vylúčiť vhodnými vyšetreniami.

Liečba mirvetuximab-soravtanzínom sa má prerušiť u pacientok, u ktorých sa objaví pretrvávajúca alebo opakujúca sa pneumonitída 2. stupňa, až kým príznaky neustúpia na ≤ 1 . stupeň, a má sa zvážiť zníženie dávky. Podávanie mirvetuximab-soravtanzínu sa má natrvalo ukončiť u všetkých pacientok s pneumonitídou 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.2). U pacientok, ktoré sú asymptomatické, sa môže pokračovať v dávkovaní mirvetuximab-soravtanzínu s dôsledným monitorovaním.

Periférna neuropatia

Pri mirvetuximab-soravtanzíne sa vyskytla periférna neuropatia vrátane reakcií ≥ 3 . stupňa (pozri časť 4.8).

Pacientky majú byť sledované na výskyt prejavov a príznakov neuropatie, ako je napríklad parestézia, mravčenie alebo pocit pálenia, neuropatická bolesť, svalová slabosť alebo dyzestézia. U pacientok, u ktorých sa vyskytne nová alebo zhoršujúca sa periférna neuropatia, sa má dávka mirvetuximab-soravtanzínu pozastaviť, znížiť alebo natrvalo vysadiť v závislosti od závažnosti periférnej neuropatie (pozri časť 4.2).

Embryofetálna toxicita

Na základe mechanizmu účinku by mirvetuximab-soravtanzín mohol pri podaní tehotnej pacientke spôsobiť poškodenie embrya a plodu, pretože obsahuje genotoxickú zlúčeninu (DM4) a ovplyvňuje aktívne sa deliace bunky.

Pacientky vo fertilnom veku majú počas liečby mirvetuximab-soravtanzínom a 7 mesiacov od poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 2,11 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke.

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinické štúdie liekových interakcií s liekom ELAHERE sa nevykonali.

DM4 je substrátom CYP3A4. Súbežné používanie lieku ELAHERE so silnými inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť expozíciu nekonjugovanému DM4 (pozri časť 5.2), čo môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov lieku ELAHERE (pozri časť 4.8). Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ceritinib, klaritromycín, kobicistát, idelalisib, itraconazol, ketokonazol, nefazodón, posakonazol, ritonavir, telitromycín, vorikonazol), pacientky sa majú starostlivo sledovať z hľadiska nežiaducich reakcií. Silné induktory CYP3A4 (napr. fenytoín, rifampicín, karbamazepín) môžu znížiť expozíciu nekonjugovanému DM4.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Pred začatím liečby mirvetuximab-soravtanzínom sa má u pacientok vo fertilnom veku overiť, či nie sú tehotné.

Pacientky vo fertilnom veku majú počas liečby mirvetuximab-soravtanzínom a 7 mesiacov po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Na základe mechanizmu účinku môže mirvetuximab-soravtanzín pri podaní tehotnej pacientke spôsobiť poškodenie embrya a plodu, pretože obsahuje genotoxickú zlúčeninu (DM4) a ovplyvňuje aktívne sa deliace bunky (pozri časti 5.1 a 5.3). Je známe, že ľudský imunoglobulín G (IgG) prechádza placentárnou bariérou, preto existuje možnosť prechodu mirvetuximab-soravtanzínu z tehotnej pacientky do vyvíjajúceho sa plodu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití mirvetuximab-soravtanzínu u tehotných pacientok, ktoré by poskytli informácie o riziku súvisiacom s liekom. S mirvetuximab-soravtanzínom sa nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej alebo vývojovej toxicity na zvieratách.

Podávanie lieku ELAHERE tehotným pacientkam sa neodporúča a pacientky majú byť informované o možných rizikách pre plod, ak otehotnejú alebo chcú otehotnieť. Pacientky, ktoré otehotnejú, musia okamžite kontaktovať svojho lekára. Ak pacientka otehotnie počas liečby liekom ELAHERE alebo do 7 mesiacov po poslednej dávke, odporúča sa dôkladné sledovanie.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mirvetuximab-soravtanzín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť, keďže je známe, že ľudský imunoglobulín G (IgG) prechádza do materského mlieka. Dojčenie sa má počas liečby liekom ELAHERE a na dobu 1 mesiaca od poslednej dávky prerušiť.

Fertilita

S mirvetuximab-soravtanzínom alebo DM4 sa nevykonali štúdie fertility. O vplyve lieku ELAHERE na ľudskú fertilitu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Avšak vzhľadom na to, že mechanizmus účinku lieku

ELAHERE vedie k narušeniu mikrotubulov a smrti rýchlo sa deliacich buniek, existuje možnosť účinkov lieku na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ELAHERE má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacientok počas liečby mirvetuximab-soravtanzínom vyskytnú poruchy zraku, periférna neuropatia, únava alebo závraty, je potrebné ich poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým sa nepotvrdí úplné vymiznutie príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie pri mirvetuximab-soravtanzíne boli rozmazané videnie (43 %), nevoľnosť (41 %), hnačka (39 %), únava (35 %), bolesť brucha (30 %), keratopatia (29 %), suché oko (27 %), zápcha (26 %), vracanie (23 %), znížená chuť do jedla (22 %), periférna neuropatia (20 %), bolesť hlavy (19 %), asténia (18 %), zvýšenie hladiny AST (16 %) a artralgia (16 %).

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli pneumonitída (4 %), obštrukcia tenkého čreva (3 %), črevná obštrukcia (3 %), pleurálny výpotok (2 %), bolesť brucha (2 %), dehydratácia (1 %), zápcha (1 %), nevoľnosť (1 %), ascites (1 %) a trombocytopénia (< 1 %).

Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k zníženiu alebo odloženiu dávky, boli rozmazané videnie (17 %), keratopatia (10 %), suché oko (5 %), neutropénia (5 %), keratitída (4 %), katarakta (3 %), zníženie zrakovkej ostrosti (3 %), trombocytopénia (3 %), periférna neuropatia (3 %) a pneumonitída (3 %).

K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 12 % pacientok, ktoré dostávali mirvetuximab-soravtanzín, pričom najčastejšie išlo o poruchy gastrointestinálneho traktu (4 %), poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína (3 %), poruchy krvi a lymfatického systému (1 %), poruchy nervového systému (1 %) a poruchy oka (1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na súhrnných údajoch zo 4 klinických skúšaní, ktoré zahŕňali 682 pacientok s epiteliálnym karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym karcinómom peritonea (súhrnne označované ako epiteliálny ovariálny karcinóm (epithelial ovarian cancer, EOC) liečených mirvetuximab-soravtanzínom 6 mg/kg AIBW podávaným raz za 3 týždne. Medián trvania liečby mirvetuximab-soravtanzínom bol 19,1 týždňa (rozsah: 3 až 132 týždňov).

Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických skúšaní sú založené na frekvenciách všetkých nežiaducich udalostí, pri ktorých po dôkladnom posúdení existuje medzi liekom a nežiaducou udalosťou prinajmenšom rozumná možnosť príčinnej súvislosti.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V každej frekvenčnej skupine, ak je to relevantné, sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií všetkých stupňov u pacientok liečených mirvetuximab-soravtanzínom v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Katégoria frekvencie	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, trombocytopénia
	Časté	Neutropénia

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla, hypomagneziémia
	Časté	Hypokaliémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Periférna neuropatia ¹ , bolesť hlavy
	Časté	Dysgeúzia, závrat
Poruchy oka	Veľmi časté	Keratopatia ² , katarakta ³ , udalosť rozmazaného videnia ⁴ , fotofóbia, bolesť oka, suché oko ⁵
	Časté	Očné ťažkosti ⁶
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Pneumonitída ⁷ , dyspnoe, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, bolesť brucha ⁸ , zápcha, abdominálna distenzia, vracanie, nevoľnosť
	Časté	Ascites, gastroezofageálna refluxná choroba, stomatitída, dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia
	Časté	Myalgia, bolesť chrbta, bolesť končatiny, svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
	Časté	Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy
	Časté	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, znížená hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Reakcie spojené s podávaním infúzie/precitlivenosť ⁹

¹ Združený výraz periférna neuropatia zahŕňa hypoestéziu, periférnu neuropatiu, neurotoxicitu, parestéziu, periférnu motorickú neuropatiu, periférnu senzomotorickú neuropatiu, periférnu senzorickú neuropatiu a polyneuropatiu (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

² Združený výraz keratopatia zahŕňa rohovkovú cystu, depozity rohovky, poruchu rohovky, mikrocysty epitelu rohovky, defekt rohovkového epitelu, eróziu rohovky, zákal rohovky, pigmentáciu rohovky, keratitídu, intersticiálnu keratitídu, keratopatiu, nedostatok limbálnych kmeňových buniek a bodkovitú keratitídu (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

³ Združený výraz katarakta zahŕňa kataraktu, kortikálnu kataraktu a jadrovú kataraktu (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

⁴ Združený výraz udalosť rozmazaného videnia zahŕňa poruchu akomodácie, diplopiu, hypermetropiu, presbyopiu, poruchu refrakcie, rozmazané videnie, poruchu zraku, zníženú zrakovú ostrosť a zákal sklovca (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

⁵ Združený výraz suché oko zahŕňa suché oko a znížené slzenie (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

⁶ Združený výraz očné ťažkosti zahŕňa podráždenie oka, svrbenie oka, pocit cudzieho telesa v oku a očné ťažkosti (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

⁷ Združený výraz pneumonitída zahŕňa intersticiálne ochorenie pľúc, organizujúcu sa pneumóniu, pneumonitídu, pľúcnu fibrózu a respiračné zlyhanie (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

⁸ Združený výraz bolesť brucha zahŕňa abdominálne ťažkosti, bolesť brucha, bolesť v dolnej časti brucha a bolesť v hornej časti brucha.

⁹ Združený výraz reakcie spojené s podávaním infúzie/precitlivenosť zahŕňa štandardné výrazy MedDRA zúženého vyhľadávania precitlivenosť a začervenanie, erytém, erytém očného viečka.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy oka

Očné nežiaduce reakcie (združený výraz) sa vyskytli u 59 % pacientok s EOC liečených mirvetuximab-soravtanzínom. U jedenástich percent (11 %) pacientok sa vyskytli očné nežiaduce reakcie 3. stupňa a u < 1 % pacientok sa vyskytli udalosti 4. stupňa. Najčastejšie očné nežiaduce reakcie $\geq$ 3. stupňa boli rozmazané videnie a keratopatia (v oboch prípadoch 5 %, združené výrazy) a katarakta (4 %).

Medián času do nástupu prvej očnej nežiaducej reakcie bol 5,1 týždňa (rozsah: 0,1 až 68,6). U 53 % pacientok, u ktorých sa vyskytli očné udalosti, došlo k úplnému vymiznutiu (0. stupeň) a u 38 % k čiastočnému zlepšeniu (definovanému ako zníženie závažnosti o jeden alebo viac stupňov v porovnaní s najhorším dosiahnutým stupňom). Pri poslednej kontrole malo 0,3 % (2/682) pacientok očné nežiaduce udalosti $\geq$ 3. stupňa (1 pacientka so zníženou zrakovou ostrosťou 3. stupňa a 1 pacientka s kataraktou 4. stupňa).

Očné nežiaduce reakcie viedli k oneskoreniu podania dávky u 24 % pacientok a k zníženiu dávky u 15 % pacientok. Očné nežiaduce reakcie viedli k trvalému ukončeniu liečby mirvetuximab-soravtanzínom u 1 % pacientok.

Pneumonitída

Pneumonitída (združený výraz) sa vyskytla u 10 % pacientok s EOC liečených mirvetuximab-soravtanzínom vrátane 0,9 % (6/682) pacientok s udalosťami 3. stupňa a 0,2 % (1/682) pacientok s udalosťou 4. stupňa. Dve pacientky (0,3 %) zomreli v dôsledku respiračného zlyhania. Jedna pacientka (0,2 %) zomrela v dôsledku respiračného zlyhania súvisiaceho s pneumonitídou 1. stupňa a pľúcnyimi metastázami potvrđenými pri pitve. Jedna pacientka (0,2 %) zomrela v dôsledku respiračného zlyhania neznámej etiológie bez súbežnej pneumonitídy.

Medián času do nástupu pneumonitídy bol 18,1 týždňa (rozmedzie 1,6 až 97,0). Pneumonitída viedla k oneskoreniu podania dávky mirvetuximab-soravtanzínu u 3 %, zníženiu dávky u 1 % a trvalému ukončeniu liečby u 3 % pacientok.

Periférna neuropatia

Periférna neuropatia (združený výraz) sa vyskytla u 36 % pacientok s EOC liečených mirvetuximab-soravtanzínom v klinických štúdiách; 3 % pacientok malo periférnu neuropatiu 3. stupňa.

Medián času do nástupu periférnej neuropatie bol 5,9 týždňa (rozmedzie 0,1 až 126,7). Periférna neuropatia viedla k oneskoreniu podania dávky mirvetuximab-soravtanzínu u 2 %, k zníženiu dávky u 4 % a trvalému ukončeniu liečby u 0,7 % pacientok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania mirvetuximab-soravtanzínom nie je známa žiadna liečba/antidotum. V prípade predávkovania sa musia pacientky pozorne sledovať, či sa u nich neobjavia prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a musí sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom.
ATC kód: L01FX26

Mechanizmus účinku

Mirvetuximab-soravtanzín je konjugát protilátky a liečiva. Protilátka je upravený IgG1 zacielený proti folátovému receptoru alfa (FR α). Funkciou protilátkovej časti je väzba na FR α exprimovaný na povrchu buniek karcinómu vaječníka. DM4 je inhibítor mikrotubulov, naviazaný na protilátku prostredníctvom štiepiteľného linkera. Po naviazaní na FR α dochádza k internalizácii mirvetuximab-soravtanzínu s následným intracelulárnym uvoľnením DM4 prostredníctvom proteolytického štiepenia. DM4 narúša mikrotubulárnu sieť v bunke, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptotickej smrti bunky.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Pri schválenej odporúčanej dávke nespôsobil mirvetuximab-soravtanzín na základe výsledkov koncentračnej analýzy QTc priemerné predĺženie intervalu QTc o > 10 msec.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia IMGN853-0416 (MIRASOL)

Účinnosť a bezpečnosť mirvetuximab-soravtanzínu sa skúmali v multicentrickej, otvorenej, aktívne kontrolovanej, randomizovanej štúdii IMGN853-0416, fázy 3 s dvoma ramenami, do ktorej boli zaradené pacientky s pokročilým platina rezistentným high-grade (vysokého stupňa) seróznym epiteliálnym karcinómom vaječníka, primárnym karcinómom peritonea alebo vajíčkovodu, ktorých nádory (vrátane uchovávaného tkaniva) boli FR α pozitívne podľa testu FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx (≥ 75 % životaschopných nádorových buniek so strednou (2) a/alebo silnou (3) intenzitou membránového farbenia pomocou imunohistochemie (IHC)).

Platina rezistentné ochorenie bolo definované ako EOC, ktoré recidivovalo do 6 mesiacov od poslednej dávky platiny.

Zo štúdie boli vylúčené pacientky s primárnym platina rezistentným ochorením, pacientky s ECOG ≥ 2 a pacientky s aktívnymi alebo chronickými poruchami rohovky, očnými ochoreniami vyžadujúcimi trvalú liečbu, periférnou neuropatiou ≥ 2 . stupňa alebo neinfekčným ILD/pneumonitídou.

Pacientky boli randomizované v pomere 1:1 na podávanie lieku ELAHERE 6 mg/kg AIBW intravenózne (N = 227) v 1. deň každého trojtýždňového cyklu, alebo jednej z nasledujúcich chemoterapií (N = 226) podľa rozhodnutia skúšajúceho pred randomizáciou:

- paklitaxel (Pac) 80 mg/m² podávaný raz týždenne v 4-týždňovom cykle;
- pegylovaný lipozomálny doxorubicín (PLD) 40 mg/m² podávaný raz za 4 týždne;

- topotekán (Topo) 4 mg/m² podávaný v 1., 8. a 15. deň každé 4 týždne alebo 5 po sebe nasledujúcich dní v dávke 1,25 mg/m² od 1. do 5. dňa v každom 21-dňovom cykle.

Randomizácia sa stratifikovala podľa počtu predchádzajúcich línií liečby (1 verus 2 verus 3) a podľa chemoterapie zvolenej skúšajúcim (Investigator's choice of chemotherapy, IC-chemo) (Pac verus PLD verus Topo). Liečba sa podávala až do progresie ochorenia, smrti, odvolania súhlasu alebo neprijateľnej toxicity.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (progression free survival, PFS) na základe hodnotenia skúšajúcim podľa kritérií RECIST 1.1. Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a celkové prežívanie (overall survival, OS).

Celkovo bolo randomizovaných 453 pacientok. Medián veku bol 63 rokov (rozsah: 29 až 88 rokov) a pacientky boli prevažne belošky (66 %; 12 % Ázijčanky). Väčšina pacientok (80 %) mala karcinóm vaječníka epitelálneho pôvodu; 11 % karcinóm vajíčkovodu; 8 % primárny karcinóm peritonea; všetky (100 %) mali nález seróznej histológie vysokého stupňa. Približne polovica pacientok (47 %) podstúpila 3 predchádzajúce systémové liečby, 39 % absolvovalo 2 predchádzajúce línie a 14 % pacientok absolvovalo 1 predchádzajúcu líniu. Väčšine pacientok bol v minulosti podávaný inhibitor poly-ADP-riboza polymerázy (PARP) (55 %) a predtým bevacizumab (62 %). Interval bez platiny od poslednej línie liečby bol ≤ 3 mesiace u 41 % pacientok a 3 až 6 mesiacov u 58 % pacientok. Päťdesiatpäť percent (55 %) pacientok malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 44 % malo stav podľa ECOG 1.

Primárna analýza OS preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS a OS u pacientok randomizovaných na liek ELAHERE v porovnaní s chemoterapiou IC.

V tabuľke 5 je uvedený súhrn výsledkov účinnosti štúdie IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdiu IMGN853-0416

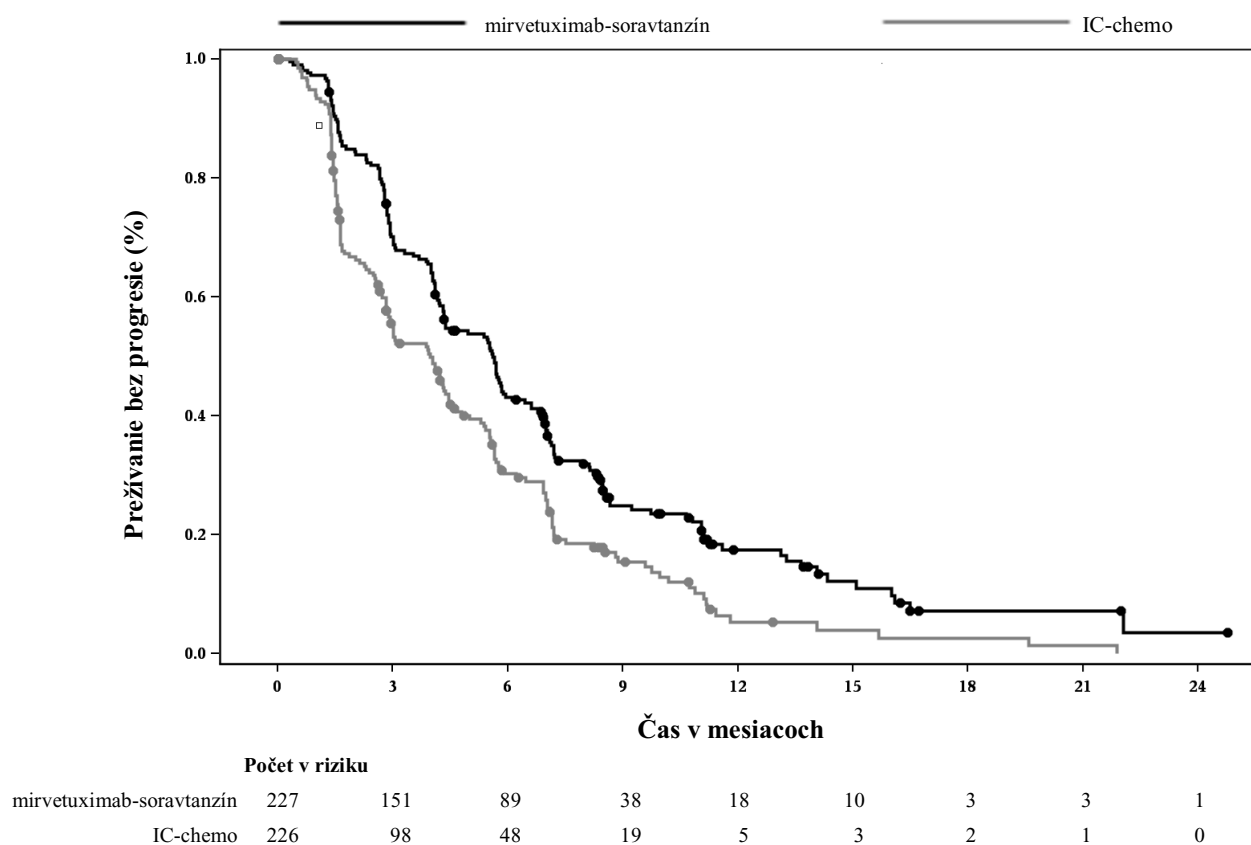
Parameter účinnosti	ELAHERE N = 227	IC chemoterapia N = 226
Prežívanie bez progresie (PFS) podľa hodnotenia skúšajúcim		
Počet udalostí (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Medián, mesiace (95 % IS)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Pomer rizika (95 % IS)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-hodnota	< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS)		
Počet udalostí (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Medián, mesiace (95 % IS)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Pomer rizika (95 % IS)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-hodnota	0,0046*	

Ukončenie zberu údajov 06. marca 2023.

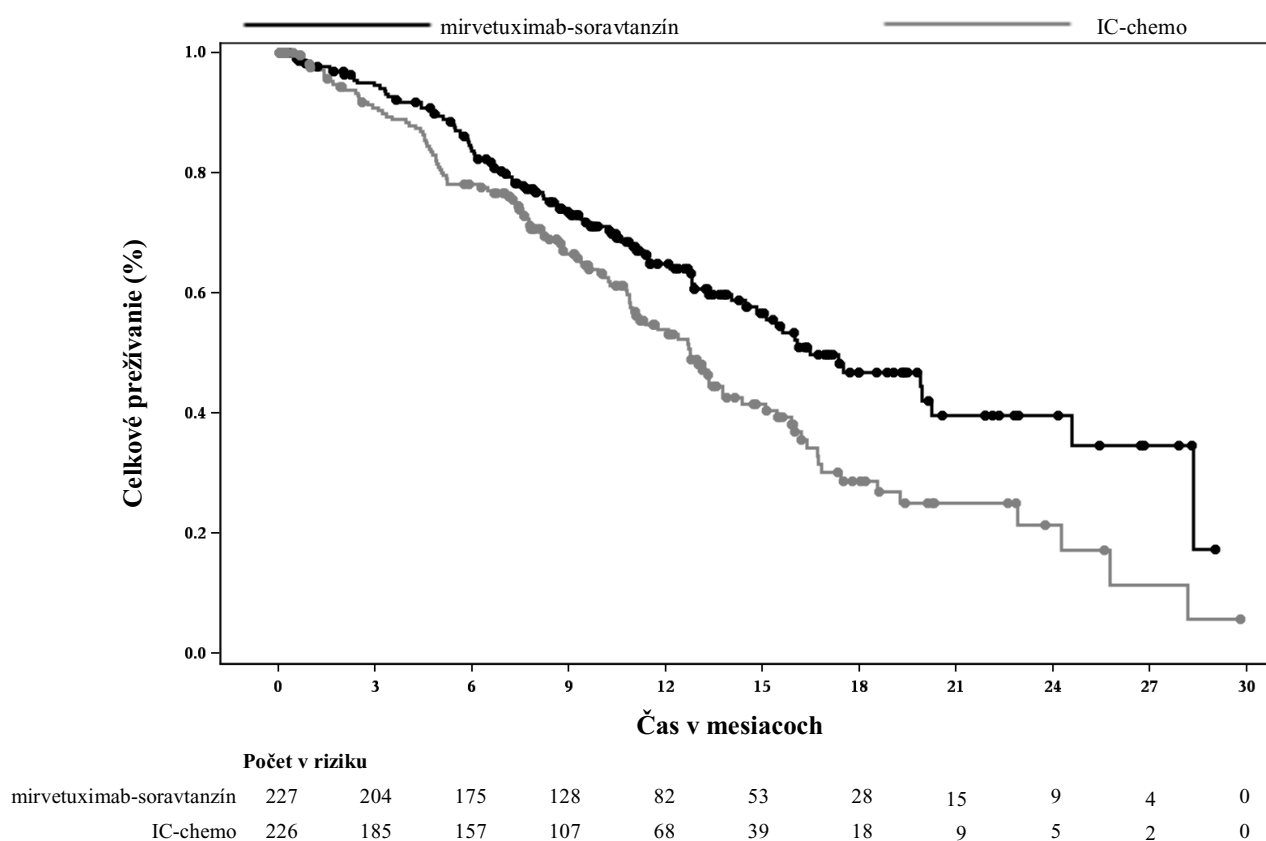
*vopred stanovená hranica účinnosti = 0,01313, dvojstranná (upravené podľa pozorovaného počtu úmrtí 204).

Kaplanove-Meierove krivky pre PFS hodnotené skúšajúcim (medián sledovania 11,2 mesiaca) a OS (medián sledovania 13,1 mesiaca) hodnotené skúšajúcim sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa liečebného ramena v štúdií MIRASOL (populácia so zámerom liečiť)



Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania podľa liečebného ramena v štúdií MIRASOL (populácia so zámerom liečiť)



Pri dodatočnej deskriptívnej analýze s mediánom sledovania 20,3 mesiaca boli výsledky OS v súlade s primárnou analýzou.

Imunogenita

Bežne boli zistené protilátky proti liečivu (anti-drug antibodies, ADA). Nezaznamenali sa žiadne dôkazy o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť, údaje sú však stále obmedzené.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ELAHERE vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu vaječníka, liečbe karcinómu vajíčkovodu a liečbe karcinómu peritonea (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ak nie je uvedené inak, farmakokinetika sa stanovila po tom, ako sa pacientkam podala dávka mirvetuximab-soravtanzínu 0,161 mg/kg až 8,71 mg/kg AIBW (t. j. 0,0268-krát až 1,45-krát vyššia ako schválená odporúčaná dávka 6 mg/kg AIBW).

V tabuľke 6 je uvedený súhrn parametrov expozície mirvetuximab-soravtanzínu, nekonjugovaného DM4 a jeho metabolitu S-metyl-DM4 po podaní mirvetuximab-soravtanzínu 6 mg/kg pacientkam po prvom (3-týždňovom) cykle. Maximálne koncentrácie mirvetuximab-soravtanzínu sa pozorovali ku koncu intravenózneho infúzie, zatiaľ čo maximálne koncentrácie nekonjugovaného DM4 sa pozorovali na druhý deň po podaní mirvetuximab-soravtanzínu a maximálne koncentrácie S-metyl-DM4 sa pozorovali približne 3 dni po podaní mirvetuximab-soravtanzínu. Rovnovážne koncentrácie

mirvetuximab-soravtanzínu, DM4 a S-metyl-DM4 sa dosiahli po jednom liečebnom cykle. Akumulácia mirvetuximab-soravtanzínu, DM4 a S-metyl-DM4 bola po opakovanom podaní mirvetuximab-soravtanzínu minimálna.

Tabuľka 6: Parametre expozície mirvetuximab-soravtanzínu, nekonjugovaného DM4 a S-metyl DM4 po prvom liečebnom cykle 6 mg/kg mirvetuximab-soravtanzínu

	Mirvetuximab soravtanzín Priemer (±SD)	Nekonjugovaný DM4 Priemer (±SD)	S-metyl-DM4 Priemer (±SD)
C _{max}	137,3 (±62,3) µg/ml	4,11 (±2,29) ng/ml	6,98 (±6,79) ng/ml
AUC _{tau}	20,65 (±6,84) h*mg/ml	530 (±245) h*ng/ml	1 848 (±1 585) h*ng/ml

C_{max} = maximálna koncentrácia, AUC_{tau} = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času počas dávkovacieho intervalu (21 dní).

Absorpcia

Mirvetuximab-soravtanzín sa podáva vo forme intravenózneho infúzie. Nevykonali sa žiadne štúdie s inými spôsobmi podávania.

Distribúcia

Priemerný (± SD) distribučný objem mirvetuximab-soravtanzínu v ustálenom stave bol 2,63 (±2,98) l. Väzba DM4 a S-metyl DM4 na ľudské plazmatické bielkoviny *in vitro* bola > 99 %.

Biotransformácia

Očakáva sa, že časť mirvetuximab-soravtanzínu, ktorú tvorí monoklonálna protilátka, sa bude metabolizovať na malé peptidy katabolickými dráhami. Nekonjugovaný DM4 a S-metyl-DM4 sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4. V ľudskej plazme sa ako hlavné cirkulujúce metabolity identifikovali DM4 a S-metyl DM4, pričom tvorili približne 0,4 % resp. 1,4 % AUC mirvetuximab-soravtanzínu.

Eliminácia

Priemerný (±SD) celkový plazmatický klírens mirvetuximab-soravtanzínu bol 18,9 (±9,8) ml/h. Priemerný polčas terminálnej fázy mirvetuximab-soravtanzínu po prvej dávke bol 4,9 dňa. Priemerný (±SD) celkový plazmatický klírens nekonjugovaného DM4 bol 14,5 (±4,5) ml/h a priemerný polčas terminálnej fázy bol 2,8 dňa. Priemerný (±SD) celkový plazmatický klírens S-metyl-DM4 bol 5,3 (±3,4) l/h a priemerný polčas terminálnej fázy bol 5,1 dňa. Štúdie *in vitro* a neklinické štúdie *in vivo* uvádzajú, že DM4 a S-metyl-DM4 sa primárne metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a vylučujú sa biliárnou exkréciou v stolici.

Osobitné populácie

Vo farmakokinetike mirvetuximab-soravtanzínu sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely na základe veku (32 až 89 rokov), rasy (biela, čierna alebo ázijská), telesnej hmotnosti (36 kg až 136 kg), miernej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ ULN a akákoľvek hladina AST > ULN alebo celkový bilirubín > 1 až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) alebo ľahkej až stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek (CL_{cr} ≥ 30 a < 90 ml/min).

Farmakokinetika mirvetuximab-soravtanzínu u pacientok so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5 ULN s akoukoľvek hladinou AST) alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 15 až 30 ml/min) nie je známa.

Štúdie liekových interakcií

In vitro štúdie

Enzýmy cytochrómu P450 (CYP): Nekonjugovaný DM4 je časovo závislý inhibítor CYP3A4. Nekonjugovaný DM4 a S-metyl DM4 nie sú priamymi inhibítormi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A. DM4 a S-metyl DM4 nie sú induktormi CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Transportné systémy: Nekonjugovaný DM4 a S-metyl DM4 sú substrátmi P-gp, ale nie sú inhibítormi P-gp.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sledovanie cieľových orgánov pri jednorazovom podaní mirvetuximab-soravtanzínu makakom dlhochvostým bolo obmedzené na kožu a bunkovú depléciu kostnej drene a lymfatického tkaniva. Opakované podávanie u makakov dlhochvostých a králikov holandských indikovalo aj očné nálezy vrátane rohovkových mikrocýst, pigmentácie, oslabenia a degenerácie/nekrózy epitelu rohovky. Tieto nálezy záviseli od intenzity dávky (dávka a režim), pričom menej celkových nálezov a ich vymiznutie sa pozorovalo pri 3-týždňovom dávkovacom režime (klinický dávkovací režim).

Štúdie karcinogenity s mirvetuximab-soravtanzínom alebo DM4 sa nevykonali.

V bakteriálnom reverznom mutačnom teste (Ames) neboli DM4 a S-metyl DM4 mutagénne. DM4 a S-metyl DM4 spôsobili vznik mikrojadier v polychromatických erythrocytoch.

S mirvetuximab-soravtanzínom sa nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej alebo vývojovej toxicity na zvieratách.

S mirvetuximab-soravtanzínom alebo DM4 sa nevykonali štúdie fertility. O vplyve lieku ELAHERE na ľudskú plodnosť nie sú dispozícii žiadne údaje. Avšak vzhľadom na to, že mechanizmus účinku lieku ELAHERE vedie k narušeniu mikrotubulov a smrti rýchlo sa deliacich buniek, existuje možnosť účinkov lieku na plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová ľadová (E260)
Octan sodný (E262)
Sacharóza
Polysorbát 20 (E432)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

ELAHERE nie je kompatibilný s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov

Zriedený roztok

Po zriedení sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita v rozmedzí od 1 mg/ml do 2 mg/ml počas 8 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C alebo počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a následne 8 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte vo vzpriamenej polohe v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom kráľovsky modrej farby obsahujúca 20 ml koncentráту na roztok.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ELAHERE je cytotoxický liek. Pri manipulácii a likvidácii dodržiavajte príslušné špeciálne postupy.

Príprava

- Vypočítajte dávku (mg) (na základe AIBW pacientky), celkový objem (ml) potrebného roztoku a potrebný počet injekčných liekoviek lieku ELAHERE (pozri časť 4.2). Na podanie celej dávky bude potrebná viac ako jedna injekčná liekovka.
- Vyberte injekčné liekovky s liekom ELAHERE z chladničky a nechajte ich zohriať na izbovú teplotu.
- Parenterálne lieky je pred podaním potrebné vizuálne skontrolovať z hľadiska prítomnosti častíc a zmeny farby, ak to roztok a obal umožňujú. ELAHERE je číry až mierne opaleskujúci bezfarebný roztok.
- Liek sa nesmie používať, ak má roztok zmenenú farbu alebo je zakalený, alebo ak sú v ňom prítomné cudzie častice.
- Pred odobratím vypočítaného objemu dávky lieku ELAHERE na následné ďalšie riedenie každú injekčnú liekovku jemne premiešajte a skontrolujte. Injekčnou liekovkou netraste.
- Pomocou aseptickkej techniky odoberte vypočítaný objem dávky lieku ELAHERE na následné ďalšie riedenie.
- ELAHERE neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na jednorazové použitie. Akýkoľvek nepoužitý roztok, ktorý zostal v injekčnej liekovke, zlikvidujte.

Riedenie

- Liek ELAHERE sa musí pred podaním zriediť 5 % roztokom glukózy na konečnú koncentráciu 1 mg/ml až 2 mg/ml.
- ELAHERE nie je kompatibilný s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). ELAHERE sa nesmie miešať s inými liekmi alebo intravenóznymi tekutinami.
- Určite objem 5 % roztoku glukózy potrebný na dosiahnutie konečnej koncentrácie zriedeného liečiva. Prebytočný 5 % roztok glukózy buď odoberte z vopred naplneného intravenózneho vaku, alebo vypočítaný objem 5 % roztoku glukózy pridajte do sterilného prázdneho intravenózneho vaku. Potom do intravenózneho vaku pridajte vypočítaný objem dávky lieku ELAHERE.
- Zriedený roztok jemne premiešajte tak, že vak niekoľkokrát pomaly prevrátite, aby ste zabezpečili rovnomerné premiešanie. Vakom netraste ani ním rýchlo nepohybujte.
- Ak sa zriedený infúzny roztok nepoužije okamžite, uchovávajte ho v súlade s časťou 6.3. Ak sa infúzny vak uchováva v chladničke, pred podaním ho nechajte zohriať na izbovú teplotu. Po uchovávaní v chladničke podajte zriedené infúzne roztoky do 8 hodín (vrátane doby infúzie).
- Pripravený infúzny roztok neuchovávajte v mrazničke.

Podávanie

- Pred podaním vizuálne skontrolujte intravenóznú infúziu s liekom ELAHERE na prítomnosť častíc a zmeny farby.
- Pred podaním lieku ELAHERE podajte premedikáciu (pozri časť 4.2).
- ELAHERE podávajte len ako intravenóznú infúziu s použitím polyétersulfónového (PES) 0,2 alebo 0,22 µm in-line filtra. Nenahrádzajte ho inými membránovými materiálmi.
- Je potrebné vyhnúť sa používaniu pomôcok na podávanie, ktoré obsahujú di-2-etylhexylftalát (DEHP).
- Podajte úvodnú dávku ako intravenóznú infúziu rýchlosťou 1 mg/min. Ak je infúzia po 30 minútach pri rýchlosti 1 mg/min dobre tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na 3 mg/min. Ak je po 30 minútach pri rýchlosti 3 mg/min stále infúzia dobre tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na 5 mg/min.
- Ak sa pri predchádzajúcej dávke nevyskytli žiadne reakcie súvisiace s podávaním infúzie, nasledujúce infúzie sa majú začať pri maximálnej tolerovanej rýchlosti a podľa tolerancie sa môžu zvýšiť až na maximálnu rýchlosť infúzie 5 mg/min.
- Po infúzii prepláchnite intravenóznou hadičku 5 % roztokom glukózy, aby ste zabezpečili podanie celej dávky. Na preplachovanie nepoužívajte žiadne iné intravenózne tekutiny.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1866/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP sa má predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

ELAHERE 5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
mirvetuximab-soravtanzín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 5 mg mirvetuximab-soravtanzínu. Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg mirvetuximab-soravtanzínu v 20 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová ľadová (E260), octan sodný (E262), sacharóza, polysorbát 20 (E432), voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
100 mg/20 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické
Netraste.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1866/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ELAHERE 5 mg/ml sterilný koncentrát
mirvetuximab-soravtanzín
i. v. použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i. v. použitie po zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg/20 ml

6. INÉ

Cytotoxické

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ELAHERE 5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

mirvetuximab-soravtanzín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ELAHERE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete ELAHERE
3. Ako sa ELAHERE podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ELAHERE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ELAHERE a na čo sa používa

Čo je ELAHERE

ELAHERE je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo mirvetuximab-soravtanzín.

ELAHERE sa používa na liečbu dospelých pacientok s **karcinómom vaječníka, karcinómom vajíčkovodu** (jedna z dvoch dlhých, úzkych trubíc, ktoré spájajú vaječníky s maternicou) alebo **primárnym karcinómom pobrušnice** (nádorové ochorenie, ktoré vzniká v tkanive, ktoré lemuje brušnú stenu a pokrýva orgány v brušnej dutine a nerozšírila sa tam z inej časti tela). Používa sa u pacientok, ktorých nádorové bunky majú na povrchu bielkovinu známu ako folátový receptor alfa (FR α), a ktoré predtým nereagovali alebo už nereagujú na liečbu chemoterapiou na báze platiny a ktoré už dostali jednu až tri predchádzajúce liečby.

Ako ELAHERE účinkuje

Liečivo lieku ELAHERE, mirvetuximab-soravtanzín, sa skladá z monoklonálnej protilátky, ktorá je viazaná k protinádorovému lieku. Monoklonálna protilátka je bielkovina, ktorá rozpoznáva a viaže sa na bielkovinu FR α na nádorových bunkách. Keď sa to stane, mirvetuximab-soravtanzín vstúpi do nádorovej bunky a uvoľní protinádorový liek DM4. DM4 potom zastaví normálny proces rastu nádorových buniek. To napomáha pri zničení nádorových buniek a zastavení šírenia ochorenia.

Váš lekár zabezpečí, aby ste absolvovali test, ktorý potvrdí, že ste spôsobilá na liečbu liekom ELAHERE. Tento test sa vykonáva na tkanive z nádoru. Ak je k dispozícii tkanivo z predchádzajúcej operácie alebo biopsie, môže sa testovať tento archivovaný materiál. Ak vaše tkanivo z minulosti nie je k dispozícii, bude sa musieť kvôli testu vykonať biopsia nádoru.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako ELAHERE účinkuje alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete liek ELAHERE

Liek ELAHERE nesmiete dostať

- ak ste alergická na mirvetuximab-soravtanzín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním lieku ELAHERE sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak:

- máte problémy so zrakom alebo očami, ktoré si vyžadujú aktívnu liečbu alebo sledovanie;
- máte poškodenie nervov v rukách a nohách; príznaky môžu zahŕňať necitlivosť, mravčenie alebo slabosť;
- ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Liek ELAHERE by mohol poškodiť nenarodené dieťa, ak sa používa počas tehotenstva.

Vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc, ak sa u vás počas liečby vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov (pozri časť 4):

- **Očné problémy.** ELAHERE môže spôsobiť závažné očné problémy, ako je strata zraku, poškodenie rohovky (priehľadnej vrstvy v prednej časti oka; keratopatia), suché oči, abnormálna citlivosť očí na svetlo (svetloplachosť) alebo bolesť očí. Pred začatím liečby navštívite očnému špecialistu. Je dôležité, aby ste pred začiatkom každého liečebného cyklu nahlásili akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa očné problémy. Počas liečby sa odporúča používať kvapky na zvlhčenie očí. Ak sa u vás objavia určité vedľajšie účinky postihujúce oči, lekár vám môže odporučiť ďalšie očné kvapky obsahujúce kortikosteroidy. Počas liečby liekom ELAHERE nepoužívajte kontaktné šošovky, pokiaľ vám to neodporučí zdravotnícky pracovník. Ďalšie informácie nájdete v časti 3 „Starostlivosť o oči“.
- **Zápal pľúc.** U pacientok liečených liekom ELAHERE sa môže vyskytnúť závažné, život ohrozujúce zjazvenie pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) vrátane zápalu pľúc. Váš lekár bude sledovať, či sa u vás neobjavia príznaky zápalu pľúc. Ak sa u vás objaví kašeľ, sipot, bolesť na hrudníku alebo ťažkosti s dýchaním, povedzte to svojmu lekárovi.
- **Poškodenie nervov rúk a nôh.** Pri liečbe liekom ELAHERE sa môže vyskytnúť závažné a ťažké poškodenie nervov rúk a nôh. Váš lekár bude sledovať, či sa u vás neobjavia príznaky poškodenia nervov. Ak sa u vás objavia príznaky poškodenia nervov, ako sú pocity znecitlivenia, mravčenia, pichania (parestézia), pálenie, bolesť, svalová slabosť a skreslené vnímanie dotyku (dysestézia) v rukách alebo nohách, informujte svojho lekára.
- **Reakcie spojené s infúziou.** Pri lieku ELAHERE sa vyskytli reakcie spojené s podávaním infúzie. Na minimalizáciu rizika týchto reakcií vám lekár podá lieky, pozri „Lieky podávané pred infúziou“ v časti 3. V prípade závažných reakcií lekár infúziu okamžite zastaví a poskytne vám podpornú liečbu.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, váš lekár môže liečbu pozastaviť/znížiť, kým príznaky neustúpia, alebo v závažnejších prípadoch sa liečba natrvalo ukončí.

Deti a dospelávajúci

Tento liek sa nesmie podávať deťom alebo dospelávajúcim mladším ako 18 rokov, pretože v tejto skupine sa neskúmalo.

Iné lieky a ELAHERE

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov viazaných na predpis a voľnopredajných liekov, vitamínov a rastlinných doplnkov, povedzte to svojmu lekárovi. Je to preto, že niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým liek ELAHERE účinkuje. ELAHERE môže tiež ovplyvniť účinok iných liekov.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov lieku ELAHERE zvýšením množstva lieku ELAHERE v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- ceritinib (protinádorový liek na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc),
- klaritromycín (antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií),
- kobicistát, ritonavir (antivírusové lieky na liečbu HIV/AIDS),
- idelalisib (protinádorový liek na liečbu niektorých druhov nádorových ochorení krvi),
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (antimykotiká na liečbu plesňových infekcií),
- nefazodón (antidepresívum),
- telitromycín (antibiotikum na liečbu pneumónie získanej v rámci komunity).

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby a 7 mesiacov od poslednej dávky lieku ELAHERE používať účinné lieky na kontrolu počatia (antikoncepciu).

Tehotenstvo

ELAHERE by mohol poškodiť nenarodené dieťa, ak sa používa počas tehotenstva, pretože obsahuje zlúčeninu, ktorá môže poškodiť gény a rýchlo rastúce bunky. Preto sa používanie lieku ELAHERE počas tehotenstva neodporúča. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak otehotníte počas liečby liekom ELAHERE alebo počas 7 mesiacov po ukončení liečby, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ak môžete otehotnieť, pred začatím liečby liekom ELAHERE budete požadovaná o absolvovanie tehotenského testu.

Dojčenie

Počas liečby a 1 mesiac od poslednej dávky nedojčíte. ELAHERE môže prechádzať do materského mlieka.

Plodnosť

S liekom ELAHERE sa nevykonali štúdie plodnosti a nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve lieku na plodnosť. Avšak vzhľadom na spôsob účinkovania lieku existuje možnosť problémov s plodnosťou počas liečby týmto liekom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

ELAHERE môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u vás vyskytne rozmazané videnie, poškodenie nervov spôsobujúce bolesť, necitlivosť alebo slabosť v rukách, ramenách alebo v nohách, únava alebo závraty, nevedzte vozidlá, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, kým sa vaše príznaky úplne nezlepšia.

ELAHERE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

ELAHERE obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 2,11 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek známe alergie.

3. Ako sa ELAHERE podáva

ELAHERE vám podá lekár alebo zdravotná sestra so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov.

Lekár vypočíta vašu dávku na základe vašej telesnej hmotnosti. ELAHERE dostanete formou infúzie (kvapkaním) do žily (intravenózne) v priebehu 2 až 4 hodín raz za 3 týždne (ide o „21-dňový liečebný cyklus“). O tom, koľko cyklov potrebujete, rozhodne váš lekár.

Lieky podávané pred infúziou

Približne 30 minút pred každou infúziou vám lekár podá nasledujúce lieky:

- kortikosteroidy (napríklad dexametazón) na predchádzanie zápalu;
- antihistaminiká (napríklad difenhydramín) na predchádzanie alergickým reakciám;
- antipyretiká (napríklad paracetamol) na zníženie horúčky.

Ak ste v minulosti mali reakcie súvisiace s podávaním infúzie, kortikosteroidy môžete dostať aj deň pred infúziou .

Váš lekár vám pred každou dávkou a potom podľa potreby podá aj liek na zmiernenie nevoľnosti a vracania.

Starostlivosť o oči

Pred začatím liečby liekom ELAHERE absolvujete vyšetrenie očí u očného špecialistu.

Je dôležité, aby ste pred začiatkom každého liečebného cyklu povedali svojmu lekárovi alebo očnému špecialistovi o akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa očných problémoch. Ak sa u vás počas liečby objavia stredne ťažké alebo ťažké očné problémy, váš lekár môže znížiť dávku lieku, kým nedôjde k zmierneniu problémov.

Ak prejavy a príznaky odhalia zhoršenie problémov s vašimi očami, lekár môže liečbu liekom ELAHERE upraviť, prerušiť alebo natrvalo ukončiť.

Kontaktné šošovky

Počas liečby liekom ELAHERE nepoužívajte kontaktné šošovky, pokiaľ vám váš lekár alebo očný špecialista nepovie, aby ste ich použili.

Očné kvapky

Počas liečby liekom ELAHERE sa odporúča používať v prípade potreby lubrikačné očné kvapky.

Ak sa u vás vyskytnú stredne ťažké alebo ťažké vedľajšie účinky postihujúce oči, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali lokálne steroidné očné kvapky.

Je dôležité dodržiavať pokyny lekára týkajúce sa času používania steroidných očných kvapiek a po použití lokálnych steroidných očných kvapiek počkať aspoň 15 minút, kým použijete lubrikačné očné kvapky.

Zmeny dávky v prípade výskytu vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky) váš lekár upraví vašu dávku lieku ELAHERE.

Ak dostanete viac lieku ELAHERE, ako ste mali

Keďže infúziu vám podáva lekár alebo špecializovaná zdravotná sestra, predávkovanie je nepravdepodobné. Ak vám neúmyselne podajú príliš veľa lieku, lekár urobí vhodné opatrenia, bude vás sledovať a poskytne vám podpornú liečbu.

Ak vynecháte dávku lieku ELAHERE

Ak zabudnete na termín podania alebo ho zmeškáte, zavolajte svojmu lekárovi alebo do liečebného centra a čo najskôr si dohodnite ďalší termín. Nečakajte až do ďalšej plánovanej návštevy. Aby bola liečba plne účinná, je veľmi dôležité nevynechať dávku, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Ak ukončíte liečbu liekom ELAHERE

Liečbu neukončíte bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom.

Liečba liekom ELAHERE zvyčajne vyžaduje niekoľko liečebných cyklov. Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako nádorové ochorenie reaguje na liečbu. Preto máte pokračovať v liečbe liekom ELAHERE, aj keď u vás dôjde k zlepšeniu príznakov, a to až dovtedy, kým lekár nerozhodne, že liečba liekom ELAHERE sa má ukončiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri tomto lieku boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky.

Ak sa u vás počas liečby alebo po nej vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc:

- **Očné problémy** (veľmi časté – môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí): Prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať poškodenie rohovky, priehľadnej vrstvy oka (keratopatia), zakalenie očnej šošovky (katarakta), rozmazané videnie, citlivosť na svetlo (svetloplachosť), bolesť oka a suché oko.
- **Zápal pľúc** (veľmi časté – môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí): Prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať ťažkosti s dýchaním, kašeľ, nízku hladinu kyslíka, ktorá vedie k zmätenosti, nepokoju, zrýchlenej srdcovej frekvencii, zmodraniu kože, alebo zjazvenie pľúc, ktoré možno zachytiť na röntgenovej snímke.
- **Poškodenie nervov rúk a nôh** (veľmi časté – môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí): Prejavy alebo príznaky poškodenia nervov môžu zahŕňať pocit mravčenia, brnenia alebo pálenia, bolesť spôsobenú poškodením nervov, svalovú slabosť a nepríjemný, neobvyklý pocit pri dotyku, najmä v rukách alebo v nohách.
- **Reakcie spojené s podávaním infúzie/precitlivenosť** (časté – môžu postihovať až 1 z 10 ľudí): Prejavy alebo príznaky reakcií spojených s podávaním infúzie môžu zahŕňať nízky krvný tlak, horúčku, zimnicu, nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, závraty, ťažkosti s dýchaním, sipot, vyrážku, sčervenanie, opuch tváre alebo okolia oka, kýchanie, svrbenie, bolesť svalov alebo kĺbov.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak si všimnete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcia močových ciest (infekcia častí tela, ktoré zbierajú a vylučujú moč)
- nízky počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť únavu a bledú pokožku (anémia)
- nízky počet krvných doštičiek, ktorý môže viesť ku krvácaniu a tvorbe modrín (trombocytopénia)
- strata chuti do jedla
- nízka hladina horčička v krvi, príznaky zahŕňajú nevoľnosť, slabosť, záškľby, kŕče alebo nepravidelný srdcový tep (hypomagnezémia)
- bolesť hlavy
- nafúknuté brucho (abdominálna distenzia)
- bolesť brucha (abdominálna bolesť)
- hnačka
- zápcha
- pocit na vracanie (nevoľnosť)
- vracanie
- bolesť kĺbov (artralgia)
- únava

- krvné testy ukazujúce zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) v krvi, čo poukazuje na problémy s pečeňou

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- nízka hladina neutrofilov, čo je typ bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii (neutropénia)
- nízka hladina draslíka v krvi, ktorá môže spôsobiť slabosť, svalové kŕče, mravčenie a poruchy srdcového rytmu (hypokaliémia)
- dehydratácia
- ťažkosti so zaspávaním a udrzaním spánku a zlá kvalita spánku (insomnia)
- zmena chuti (disgeúzia)
- pocit závratu
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- nahromadenie tekutiny v brušnej dutine (ascites)
- ochorenie, pri ktorom žalúdočná kyselina stúpa do pažeráka (gastroezofageálna refluxná choroba)
- zápal sliznice ústnej dutiny (stomatitída)
- porucha trávenia (dyspepsia)
- vysoká hladina bilirubínu v krvi (hyperbilirubinémia), ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože alebo očí
- svrbenie (pruritus)
- bolesť svalov (myalgia)
- bolesť chrbta
- bolesť ramien, rúk, nôh a chodidiel
- svalové kŕče
- krvné testy ukazujúce zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy (ALP) a gama-glutamyltransferázy (GGT) v krvi, čo poukazuje na problémy s pečeňou
- úbytok hmotnosti

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ELAHERE

ELAHERE bude uchovávať lekár a lekárnik v nemocnici alebo na klinike.

Nasledujúce informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Injekčné liekovky uchovávať vo vzpriamenej polohe v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať ich v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Ak sa zriedený infúzny roztok nepoužije okamžite, uchovávať ho pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) najviac 8 hodín (vrátane času infúzie) alebo v chladničke (2 °C – 8 °C) najviac 24 hodín a následne pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) najviac 8 hodín (vrátane času infúzie).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je roztok zakalený alebo zmenil farbu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Lieky, ktoré už nepoužívate, lekárnik v nemocnici zlikviduje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ELAHERE obsahuje

- Liečivo je mirvetuximab-soravtanzín.
- Ďalšie látky sú kyselina octová ľadová (E260), octan sodný (E262), sacharóza, polysorbát 20 (E432), voda na injekcie (pozri časť 2).

Ako vyzerá ELAHERE a obsah balenia

Liek je číry až mierne opaleskujúci bezfarebný roztok. Dodáva sa v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou, hliníkovým tesnením a odklápacím viečkom kráľovsky modrej farby.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Norge

AbbVie AS

Tel: +372 623 1011

Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Ak si chcete vypočúť túto písomnú informáciu alebo vyžiadať si jej kópiu v <Braillovom písme>, <vytlačенú veľkým písmenami> alebo <v audio formáte>, obráťte sa na miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

ELAHERE je cytotoxický liek. Dodržiavajte príslušné osobitné postupy manipulácie a likvidácie.

Príprava

- Vypočítajte dávku (mg) (na základe upravenej ideálnej telesnej hmotnosti pacientky (AIBW)), celkový objem (ml) potrebného roztoku a potrebný počet injekčných liekoviek lieku ELAHERE (pozri časť 4.2). Na podanie celej dávky bude potrebná viac ako jedna injekčná liekovka.
- Vyberte injekčné liekovky s liekom ELAHERE z chladničky a nechajte ich zohriať na izbovú teplotu.
- Parenterálne lieky je pred podaním potrebné vizuálne skontrolovať z hľadiska prítomnosti častíc a zmeny farby, ak to roztok a obal umožňujú. ELAHERE je číry až mierne opaleskujúci bezfarebný roztok.
- Liek sa nesmie používať, ak má roztok zmenenú farbu alebo je zakalený, alebo ak sú v ňom prítomné cudzie častice.
- Pred odobratím vypočítaného objemu dávky lieku ELAHERE na následné ďalšie riedenie každú injekčnú liekovku jemne premiešajte a skontrolujte. Injekčnou liekovkou netraste.
- Pomocou aseptickej techniky odoberte vypočítaný objem dávky lieku ELAHERE na následné ďalšie riedenie.
- ELAHERE neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na jednorazové použitie. Akýkoľvek nepoužitý roztok, ktorý zostal v injekčnej liekovke, zlikvidujte.

Riedenie

- ELAHERE sa musí pred podaním zriediť 5 % roztokom glukózy na konečnú koncentráciu 1 mg/ml až 2 mg/ml.
- ELAHERE nie je kompatibilný s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). ELAHERE sa nesmie miešať s inými liekmi alebo intravenóznymi tekutinami.
- Určite objem 5 % roztoku glukózy potrebný na dosiahnutie konečnej koncentrácie zriedeného liečiva. Prebytočný 5 % roztok glukózy buď odoberte z vopred naplneného intravenózneho vaku, alebo vypočítaný objem 5 % roztoku glukózy pridajte do sterilného prázdneho intravenózneho vaku. Potom do intravenózneho vaku pridajte vypočítaný objem dávky lieku ELAHERE.
- Zriedený roztok jemne premiešajte tak, že vak niekoľkokrát pomaly prevrátime, aby ste zabezpečili rovnomerné premiešanie. Vakom netraste ani ním rýchlo nepohybujte.
- Po zriedení sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita v rozmedzí od 1 mg/ml do 2 mg/ml počas 8 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C alebo počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a následne 8 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C.
- Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní počas používania zodpovedá používateľ.
- Ak sa zriedený infúzny roztok nepoužije okamžite, uchovávajte ho v súlade s časťou 6.3. Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Ak sa infúzny vak uchováva v chladničke, pred podaním ho nechajte zohriať na izbovú teplotu. Po uchovávaní v chladničke podajte zriedené infúzne roztoky do 8 hodín (vrátane doby infúzie).
- Pripravený infúzny roztok neuchovávajte v mrazničke.

Podávanie

- Pred podaním vizuálne skontrolujte intravenózny infúzny vak s liekom ELAHERE na prítomnosť častíc a zmeny farby.
- Pred podaním lieku ELAHERE podajte premedikáciu (pozri časť 4.2).
- ELAHERE podávajte len ako intravenóznú infúziu s použitím 0,2 µm alebo 0,22 µm polyétersulfónového (PES) in-line filtra. Nenahrádzajte ho inými membránovými materiálmi.
- Je potrebné vyhnúť sa používaniu pomôcok na podávanie, ktoré obsahujú di-2-etylhexylftalát (DEHP).
- Podajte úvodnú dávku ako intravenóznú infúziu rýchlosťou 1 mg/min. Ak je infúzia po 30 minútach pri rýchlosti 1 mg/min dobre tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na 3 mg/min.

Ak je po 30 minútach pri rýchlosti 3 mg/min stále infúzia dobre tolerovaná, jej rýchlosť sa môže zvýšiť na 5 mg/min.

- Ak sa pri predchádzajúcej dávke nevyskytnú žiadne reakcie súvisiace s podávaním infúzie, nasledujúce infúzie sa majú začať pri maximálnej tolerovanej rýchlosti a podľa tolerancie sa môžu zvýšiť až na maximálnu rýchlosť infúzie 5 mg/min.
- Po infúzii prepláchnite intravenóznou hadičku 5 % roztokom glukózy, aby ste zabezpečili podanie celej dávky. Na preplachovanie nepoužívajte žiadne iné intravenózne tekutiny.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.