

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 5 mg mirvetuksimab soravtanzina. Ena viala vsebuje 100 mg mirvetuksimab soravtanzina v 20 ml.

Mirvetuksimab soravtanzin je konjugat protitelesa in zdravila (ADC - antibody-drug conjugate), usmerjen proti FR α (folatni receptor alfa). ADC je sestavljen iz anti-FR α monoklonskega protitelesa podtipa IgG1, izdelanega z rekombinantno tehnologijo DNK v celicah ovarija kitajskega hrčka in pripetega s cepljivo povezovalno molekulo (linker) (butanojska kislina, 4-(2-piridinilditio)-2-sulfo-1-(2,5-diokso-1-pirolidinil) ester) na majtanzinoid DM4, ki je antitubulinsko sredstvo. Mirvetuksimab soravtanzin vsebuje povprečno 3,4 molekule DM4, vezane na anti-FR α protitelo.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 2,11 mg polisorbata 20 v eni viali.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ELAHERE v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnic z visokostopenjskim seroznim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom, rezistentnim na platino, s pozitivnim folatnim receptorjem alfa (FR α), ki so prejele eno do tri predhodne sistemske sheme zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ELAHERE mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Izbira bolnic

Primerne bolnice morajo imeti pozitiven FR α tumor opredeljen kot zmerno (2+) in/ali močno (3+) obarvanje celične membrane z imunohistokemijo (IHC - immunohistochemistry) na ≥ 75 % tumorskih celicah, ocenjeno z *in vitro* diagnostiko (IVD) z oznako CE in z ustreznim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativni validirani test.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila ELAHERE je 6 mg/kg prilagojene idealne telesne mase (AIBW - adjusted ideal body weight), ki se daje enkrat na 3 tedne (21-dnevni cikel) v obliki intravenske infuzije do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Odmerjanje na podlagi AIBW zmanjša variabilnost izpostavljenosti bolnic, katerih telesna masa je bodisi premajhna ali prevelika.

Skupni odmerek zdravila ELAHERE se izračuna na podlagi AIBW vsake bolnice po naslednji formuli:

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

$\text{Ženska IBW [kg]} = 0,9 * \text{višina [cm]} - 92$

Za bolnico, ki je visoka 165 cm in tehta 80 kg

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

Premedikacija

Premedikacija za reakcije, povezane z infuzijo (IRR - infusion related reactions), slabostjo in bruhanjem

Premedikacije, navedene v preglednici 1, dajte pred vsakim infundiranjem zdravila ELAHERE, da boste zmanjšali pogostnost in izraženost IRR, slabosti in bruhanja.

Preglednica 1: Premedikacija pred vsakim infundiranjem zdravila ELAHERE

Premedikacija	Pot uporabe	Primeri (ali enakovredno)	Čas dajanja pred infundiranjem zdravila ELAHERE
Kortikosteroid	intravenska	deksametazon 10 mg	vsaj 30 minut prej
Antihistaminik	peroralna ali intravenska	difenhidramin 25 mg do 50 mg	
Antipiretik	peroralna ali intravenska	acetaminofen ali paracetamol 325 mg do 650 mg	
Antiemetik	peroralna ali intravenska	antagonist serotoninских receptorjev 5-HT ₃ ali ustrezne alternative	pred vsakim odmerkom in po dajanju drugih premedikacij

Pri bolnicah, ki imajo slabost in/ali bruhanje, pridejo v poštev po potrebi še dodatni antiemetiki.

Pri bolnicah, ki imajo IRR stopnje ≥ 2 , je treba premisliti o dodatni premedikaciji z deksametazonom 8 mg dvakrat na dan (ali enakovrednim zdravilom) en dan pred aplikacijo zdravila ELAHERE.

Očesni pregled in premedikacija

Očesni pregled: Očesni pregled, ki vključuje ostrino vida in preiskavo s špranjsko svetilko, je treba opraviti pred uvedbo zdravila ELAHERE in če se pri bolnici pred naslednjim odmerkom pojavijo kakršni koli novi očesni simptomi ali se poslabšajo obstoječi. Pri bolnicah z očesnimi neželenimi učinki stopnje ≥ 2 je treba opraviti dodatne očesne preiskave vsaj pred vsakim drugim ciklom in kot je klinično indicirano, dokler neželeni učinki ne izzvenijo ali se vrnejo v izhodiščno stanje.

Očesni topikalni steroidi: Pri bolnicah, pri katerih se pri pregledu s špransko svetilko ugotovijo znaki neželenih učinkov roženice (keratopatija) $\geq$ stopnje 2, je v naslednjih ciklih zdravljenja z zdravilom ELAHERE priporočljiva sekundarna profilaksa z očesnimi topikalnimi steroidi, razen če bolničin očesni specialist ugotovi, da tveganja odtehtajo koristi takega zdravljenja.

- Bolnicam je treba naročiti, naj na dan infundiranja in naslednjih 7 dni vsakega naslednjega cikla zdravljenja z zdravilom ELAHERE uporabljajo steroidne očesne kapljice (glejte preglednico 3).
- Bolnicam je treba svetovati, naj počakajo vsaj 15 minut po uporabi očesnega topikalnega steroida, preden si vkapljajo kapljice za lubrikacijo očesa.

Med zdravljenjem z očesnimi topikalnimi steroidi je treba redno meriti intraokularni tlak in izvajati preglede s špransko svetilko.

Očesne kapljice za lubrikacijo: Bolnicam je priporočljivo naročiti, naj ves čas zdravljenja z zdravilom ELAHERE uporabljajo očesne kapljice za lubrikacijo.

Spremembe odmerka

Pred začetkom vsakega cikla zdravljenja je treba bolnici svetovati, naj lečečemu zdravniku ali usposobljeni osebi poroča o vseh novih simptomih ali poslabšanju obstoječih.

Pri bolnicah, pri katerih se razvijejo novi očesni simptomi ali se poslabšajo obstoječi, je treba pred odmerjanjem opraviti očesni pregled. Lečeči zdravnik mora pred odmerjanjem pregledati poročilo o očesnem pregledu bolnice in določiti odmerek zdravila ELAHERE na podlagi stopnje izraženosti simptomov in znakov v očesu, ki je bolj prizadeto.

V preglednici 2 in preglednici 3 so navedena zmanjšanja in spremembe odmerka zaradi neželenih učinkov. Shema dajanja zdravila mora ohranjati 3-tedenski presledek med odmerki.

Preglednica 2: Shema zmanjševanja odmerkov

	Odmerki zdravila ELAHERE
Začetni odmerek	6 mg/kg AIBW
Prvo zmanjšanje odmerka	5 mg/kg AIBW
Drugo zmanjšanje odmerka	4 mg/kg AIBW*

* Trajno ukinite pri bolnicah, ki ne morejo prenašati 4 mg/kg AIBW.

Preglednica 3: Sprememba odmerkov zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost neželenega učinka *	Sprememba odmerjanja
Keratitis/keratopatija (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	nekonfluentni površinski keratitis/keratopatija	Spremljajte.
	konfluentni površinski keratitis/keratopatija, okvara kornealnega epitelija ali zmanjšanje najboljše korigirane ostrine vida za 3 vrste ali več	Prekinite odmerjanje, dokler se stanje ne izboljša v nekonfluentni površinski keratitis/keratopatijo ali v še boljše stanje ali dokler celo ne izzveni, nato vzdržujte isto raven odmerka. Pri bolnicah z ponavljajočim se konfluentnim keratitisom/keratopatijo kljub najboljši podporni negi ali pri bolnicah z očesno toksičnostjo, ki traja več kot 14 dni, razmislite o zmanjšanju odmerka.
	kornealni ulkus ali motnjava strome ali najboljše korigirana ostrina vida na daleč 6/60 ali slabše	Prekinite odmerjanje, dokler se stanje ne izboljša v nekonfluentni površinski keratitis/keratopatijo ali v še boljše stanje ali dokler celo ne izzveni, nato odmerek zmanjšajte za eno stopnjo.

Neželeni učinek	Resnost neželenega učinka*	Sprememba odmerjanja
	perforacija roženice	Trajno ukinite zdravilo.
Pnevmonitis (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	stopnja 1	Spremljajte.
	stopnja 2	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 1 ali manj, nato vzdržujte enak odmerek ali razmislite o zmanjšanju odmerka, če se ponavlja, traja dlje od 28 dni ali po presoji zdravnika.
	stopnja 3 ali 4	Trajno ukinite zdravilo.
Periferna nevropatija (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	stopnja 2	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 1 ali manj, nato odmerek zmanjšajte za eno stopnjo.
	stopnja 3 ali 4	Trajno ukinite zdravilo.
Reakcije, povezane z infuzijo/preobčutljivost (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	stopnja 1	Ohranite hitrost infundiranja.
	stopnja 2	- Prekinite infundiranje in nudite podporno zdravljenje. - Po okrevanju od simptomov spet začnite infundiranje s 50 % prejšnje hitrosti in če se ne pojavijo nadaljnji simptomi, povečajte hitrost, kot je primerno, dokler ni infundiranje končano. - Za naslednje cikle dajte dan pred infuzijo dodatno premedikacijo z deksametazonom 8 mg peroralno dvakrat na dan (ali lokalno enakovredno zdravilo).
	stopnja 3 ali 4	- Takoj prekinite infundiranje in nudite podporno zdravljenje. - Bolnici svetujte, naj poišče nujno zdravljenje in takoj obvesti zdravstvenega delavca, če se simptomi povezani z infundiranjem po odpustu z infuzijskega oddelka ponovijo. - Trajno ukinite zdravilo.
Hematološke težave (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 3 ali 4	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 1 ali manj, nato odmerek zmanjšajte za eno stopnjo.
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 3	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 1 ali manj, nato odmerek zmanjšajte za eno stopnjo.
	Stopnja 4	Trajno ukinite zdravilo.

*: Skupna terminološka merila za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)) verzija 5.0, če ni drugače določeno.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Zdravilo ELAHERE ni namenjeno za zdravljenje epiteljskega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega karcinoma pri pediatrični populaciji (glejte poglavje 5.1).

Starejše bolnice

Pri bolnicah, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka zdravila ELAHERE ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Za bolnice z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLcr] 30 do < 90 ml/min) prilagajanje odmerka zdravila ELAHERE ni potrebno. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (CLcr 15 do < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo zdravila ELAHERE niso uporabljali, zato morebitne potrebe za prilagoditev odmerka pri teh bolnicah ni mogoče določiti (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Za bolnice z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ zgornje meje normalne vrednosti [ULN] in aspartat aminotransferaza [AST] $>$ ULN ali skupni bilirubin > 1 do 1,5 -krat ULN ne glede na AST) prilagajanje odmerka zdravila ELAHERE ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Zdravilu ELAHERE se je treba izogibati pri bolnicah z zmerno do hudo okvaro jeter (skupni bilirubin $> 1,5$ ULN ne glede na AST).

Način uporabe

Zdravilo ELAHERE je namenjeno za intravensko infundiranje s hitrostjo 1 mg/min. Če ga bolnica po 30 minutah dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja poveča na 3 mg/min. Če ga bolnica po 30 minutah pri 3 mg/min dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja poveča na 5 mg/min.

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Zdravilo ELAHERE je potrebno razredčiti s 5-% glukozo za intravensko infundiranje. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo ELAHERE se sme uporabiti le v obliki intravenske infuzije z 0,2- μ m ali 0,22- μ m linijskim filtrom iz polietersulfona (PES) (glejte posebne postopke za rokovanje z zdravilom in njegovo odstranjevanje v poglavju 6.6).

Previdnostni ukrepi, ki jih je potrebno upoštevati pred rokovanjem z zdravilom ali njegovo uporabo

To zdravilo vsebuje citotoksično sestavino, ki je kovalentno pripeta na monoklonsko protitelo (glejte posebne varnostne ukrepe za rokovanje z zdravilom in njegovo odstranjevanje v poglavju 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Očesne bolezni

Mirvetuksimab soravtanzin lahko povzroči hude očesne neželene učinke, vključno z okvaro vida (pretežno zamegljen vid), keratopatijo (bolezni roženice), suhe oči, fotofobijo in bolečine v očeh (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Bolnice je potrebno pred uvedbo mirvetuksimab soravtanzina napotiti k specialistu za bolezni oči na oftalmološki pregled.

Pred začetkom vsakega cikla zdravljenja je potrebno bolnici svetovati, naj poroča o vseh novih ali poslabšanih očesnih simptomih lečečemu zdravniku ali usposobljeni osebi.

Če se razvijejo očesni simptomi, je potrebno opraviti oftalmološki pregled, potrebno je pregledati poročilo bolničinega oftalmologa in glede na resnost ugotovitev morda spremeniti odmere mirvetuksimab soravtanzina (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom je priporočljiva uporaba očesnih kapljic za lubrikacijo. Pri bolnicah, pri katerih se razvijejo neželeni učinki roženice $\geq$ stopnje 2, so v poznejših ciklih zdravljenja z mirvetuksimab soravtanzinom priporočljivi topikalni steroidi za oči (glejte poglavje 4.2).

Zdravnik mora spremljati bolnice glede toksičnosti za oči in prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti mirvetuksimab soravtanzin na podlagi resnosti in vztrajnosti očesnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Bolnicam je treba svetovati, naj se med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom izogibajo uporabi kontaktnih leč, razen če zdravstveni delavec ne naroči drugače.

Pnevmonitis

Pri bolnicah, zdravljenih z mirvetuksimab soravtanzinom, se lahko pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtna intersticijska bolezen pljuč (ILD - interstitial lung disease) (glejte poglavje 4.8).

Bolnice je potrebno spremljati glede pljučnih znakov in simptomov pnevmonitisa, ki lahko vključujejo hipoksijo, kašelj, dispnejo ali intersticijske infiltrate pri rentgenoloških preiskavah. Infekcijske, neoplastične in druge vzroke takih simptomov je potrebno izključiti z ustreznimi preiskavami.

Zdravljenje z mirvetuksimab soravtanzinom je potrebno prekiniti pri bolnicah, pri katerih se razvije trdovraten ali ponavljajoč se pnevmonitis stopnje 2, dokler se simptomi ne ublažijo v stopnjo ≤ 1 , in je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Mirvetuksimab soravtanzin je potrebno trajno ukiniti vsem bolnicam s pnevmonitisom stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.2). Bolnice brez simptomov lahko ob natančnem spremljanju še naprej prejemajo mirvetuksimab soravtanzin.

Periferna nevropatija

Pri mirvetuksimab soravtanzinu se je pojavila periferna nevropatija, vključno z reakcijami stopnje ≥ 3 (glejte poglavje 4.8).

Bolnice je potrebno spremljati glede znakov in simptomov nevropatije, na primer parestezije, mravljinčenja ali pekočega občutka, nevropatske bolečine, mišične šibkosti ali dizestezije. Pri bolnicah, ki imajo novonastalo ali poslabšano obstoječo periferno nevropatijo, je potrebno odmerjanje mirvetuksimab soravtanzina prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti, glede na resnost periferne nevropatije (glejte poglavje 4.2).

Toksičnost za zarodek in plod

Na podlagi mehanizma delovanja bi mirvetuksimab soravtanzin pri dajanju med nosečnostjo lahko povzročil poškodbe zarodka in ploda, saj vsebuje genotoksično spojino (DM4) in vpliva na celice, ki se aktivno delijo.

Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom in še 7 mesecev po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 2,11 mg polisorbata 20 v eni viali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravila ELAHERE z drugimi zdravili niso izvedli.

DM4 je substrat CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila ELAHERE z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko poveča izpostavljenost nekonjugiranemu DM4 (glejte poglavje 5.2), kar lahko poveča tveganje neželenih učinkov zdravila ELAHERE (glejte poglavje 4.8). Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ceritinib, klaritromicin, kobicistat, idelalisib, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, ritonavir, telitromicin, vorikonazol), je potrebno bolnice natančno spremljati glede neželenih učinkov. Močni induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, karbamazepin) lahko zmanjšajo izpostavljenost nekonjugiranemu DM4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Status nosečnosti pri bolnicah v rodni dobi je potrebno preveriti pred uvedbo zdravljenja z mirvetuksimab soravtanzinom.

Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom in še 7 mesecev po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Na podlagi mehanizma delovanja lahko mirvetuksimab soravtanzin povzroči poškodbe zarodka in ploda, če se uporablja med nosečnostjo, saj vsebuje genotoksično spojino (DM4) in vpliva na celice, ki se aktivno delijo (glejte poglavji 5.1 in 5.3). Znano je, da človeški imunoglobulin G (IgG) prehaja placentno pregrado; zato se mirvetuksimab soravtanzin lahko prenaša z noseče bolnice na razvijajoči se plod. Podatkov o uporabi mirvetuksimab soravtanzina pri nosečnicah, ki bi omogočili oceno tveganja, povezanega z zdravilom, ni na voljo. Z mirvetuksimab soravtanzinom niso opravili študij škodljivega vpliva na razmnoževanje ali razvoj pri živalih.

Uporaba zdravila ELAHERE pri nosečnicah ni priporočljiva, bolnice pa je potrebno obvestiti o možnih tveganjih za plod, če zanosijo ali želijo zanositi. Bolnice, ki zanosijo, se morajo takoj posvetovati z zdravnikom. Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom ELAHERE ali v 7 mesecih po zadnjem odmerku zanosijo, je priporočljivo natančno spremljanje.

Dojenje

Ni znano, ali se mirvetuksimab soravtanzin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti, saj je znano, da človeški imunoglobulin G (IgG) prehaja v materino mleko. Zdravilo ELAHERE se ne sme uporabljati med dojenjem in še 1 mesec po zadnjem odmerku.

Plodnost

Študij plodnosti z mirvetuksimab soravtanzinom ali DM4 niso opravili. Ni podatkov o učinku zdravila ELAHERE na plodnost pri človeku. Vendar spričo mehanizma delovanja zdravila ELAHERE, ki povzroči razpad mikrotubulov in smrt hitro delečih se celic, obstaja možnost z zdravilom povezanih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ELAHERE ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če bolnice med zdravljenjem z mirvetuksimab soravtanzinom opazijo motnje vida, periferno nevropatijo, utrujenost ali omotico, jih je treba poučiti, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler ne bo potrjeno popolno okrevanje od simptomov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri mirvetuksimab soravtanzinu so bili zamegljen vid (43 %), navzea (41 %), driska (39 %), utrujenost (35 %), bolečina v trebuhu (30 %), keratopatija (29 %), suhe oči (27 %), zaprtje (26 %), bruhanje (23 %), zmanjšan apetit (22 %), periferna nevropatija (20 %), glavobol (19 %), astenija (18 %), zvišana AST (16 %) in artralgijs (16 %).

Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili pnevmonitis (4 %), zapora tankega črevesa (3 %), zapora črevesa (3 %), plevralni izliv (2 %), bolečina v trebuhu (2 %), dehidracija (1 %), zaprtje (1 %), navzea (1 %), ascites (1 %) in trombocitopenija (< 1 %).

Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili zmanjšanje ali odložitev odmerka, so bili zamegljen vid (17 %), keratopatija (10 %), suhe oči (5 %), nevtropenija (5 %), keratitis (4 %), katarakta (3 %), zmanjšana ostrina vida (3 %), trombocitopenija (3 %), periferna nevropatija (3 %) in pnevmonitis (3 %).

Trajna ukinitve zaradi neželenega učinka je bila potrebna pri 12 % bolnic, ki so prejemale mirvetuksimab soravtanzin, vključno z najpogostejšimi boleznimi prebavil (4 %), boleznimi dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora (3 %), boleznimi krvi in limfatičnega sistema (1 %), boleznimi živčevja (1 %) in očesnimi boleznimi (1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na združenih podatkih iz 4 kliničnih študij, v katere je bilo vključenih 682 bolnic z epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom (skupaj imenovanim epitelijski rak jajčnikov (EOC - Epithelial Ovarian Cancer), zdravljenim z mirvetuksimab soravtanzinom 6 mg/kg AIBW, danim enkrat na 3 tedne. Mediano trajanje zdravljenja z mirvetuksimab soravtanzinom je bilo 19,1 tedna (razpon: 3 tedne, 132 tednov).

Pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih študij temeljijo na pogostnostih neželenih učinkov ne glede na vzrok, za katere je bilo po temeljiti oceni ugotovljeno, da je vzročna povezanost med zdravilom in neželenim učinkom vsaj razumno možna.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so, kjer je to relevantno, neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Seznam neželenih učinkov vseh stopenj v obliki preglednice pri bolnicah, zdravljenih z mirvetuksimab soravtanzinom v kliničnih študijah

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, trombocitopenija
	pogosti	nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit, hipomagneziemija
	pogosti	hipokaliemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	periferna nevropatija ¹ , glavobol
	pogosti	disgevizija, omotica
Očesne bolezni	zelo pogosti	keratopatija ² , katarakta ³ , dogodek zamegljenega vida ⁴ , fotofobija, bolečina v očesu, suho oko ⁵
	pogosti	nelagodje v očesu ⁶
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	pnevmonitis ⁷ , dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, bolečina v trebuhu ⁸ , zaprtje, napihnjenost trebuha, bruhanje, navzea
	pogosti	ascites, gastroezofagealna refluksna bolezen, stomatitis, dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija
	pogosti	mialgija, bolečina v hrbtu, bolečine v okončinah, mišični spazmi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost
	pogosti	zvišana telesna temperatura
Preiskave	zelo pogosti	zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alanin aminotransferaza
	pogosti	zvišana alkalna fosfatasa v krvi, zvišana gama-glutamil transferaza, zmanjšana telesna masa
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	z infuzijo povezana reakcija/preobčutljivost ⁹

¹Skupni izraz periferna nevropatija vključuje hipestezijo, periferno nevropatijo, nevrotoksičnost, parestezijo, periferno motorično nevropatijo, periferno senzomotorično nevropatijo, periferno senzorično nevropatijo in polinevropatijo (glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj).

²Skupni izraz keratopatija vključuje cisto roženice, precipitate na roženici, bolezen roženice, epiteljske mikrociste roženice, epiteljski defekt roženice, erozijo roženice, motnjavo roženice, pigmentacijo roženice, keratitis, intersticijski keratitis, keratopatijo, pomanjkanje limbalnih matičnih celic in točkasti keratitis (glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj).

³Skupni izraz katarakta vključuje katarakto, kortikalno katarakto in nuklearno katarakto (glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj).

⁴Skupni izraz dogodek zamegljenega vida vključuje motnjo akomodacije, diplopijo, hipermetropijo, presbiopijo, motnje refrakcije, zamegljen vid, okvaro vida, zmanjšano ostrino vida in motnjave v steklovini (glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj).

⁵Skupni izraz suho oko vključuje suho oko in zmanjšano solzenje (glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj).

⁶Skupni izraz nelagodje v očesu vključuje draženje očesa, srbenje očesa, občutek tujka v očesu in nelagodje v očesu (glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj).

⁷Skupni izraz pnevmonitis vključuje intersticijsko pljučno bolezen, organizirano pljučnico, pnevmonitis, pljučno fibrozo in dihalno odpoved (glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj).

⁸Skupni izraz bolečina v trebuhu vključuje nelagodje v trebuhu, bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha in bolečino v zgornjem delu trebuha.

⁹Skupni izraz z infuzijo povezana reakcija/preobčutljivost vključuje standardizirani izraz MedDRA (SMQ – Standardised MedDRA Query) preobčutljivost v ožjem pomenu besede in vročinske oblike, eritem, eritem veke.

Opis izbranih neželenih učinkov

Očesne bolezni

Očesni neželeni učinki (skupni izrazi) so se pojavili pri 59 % bolnic z EOC, zdravljenih z mirvetuksimab soravtanzinom. Enajst odstotkov (11 %) bolnic je imelo očesne neželene učinke stopnje 3, < 1 % bolnic pa dogodke stopnje 4. Najpogostejši očesni neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili zamegljen vid in keratopatija (oba po 5 %, skupni izrazi) in katarakta (4 %).

Mediani čas do nastopa prvega očesnega neželenega učinka je bil 5,1 tedna (razpon: 0,1 do 68,6). Od bolnic, ki so imele očesne dogodke, jih je 53 % povsem okrevalo (stopnja 0), 38 % pa jih je delno okrevalo (kar je bilo definirano kot zmanjšanje resnosti za eno ali več stopenj od najhujše stopnje). Pri zadnjem kontrolnem pregledu je imelo 0,3 % (2/682) bolnic očesne neželene učinke stopnje ≥ 3 (1 bolnica z zmanjšano ostrino vida stopnje 3 in 1 bolnica s katarakto stopnje 4).

Zaradi očesnih neželenih učinkov so odložili odmerke pri 24 % bolnic, zmanjšali odmerke pa pri 15 % bolnic. Očesni neželeni učinki so povzročili trajno ukinitve mirvetuksimab soravtanzina pri 1 % bolnic.

Pnevmonitis

Pnevmonitis (skupni izraz) se je pojavil pri 10 % bolnic z EOC, zdravljenih z mirvetuksimab soravtanzinom, vključno z 0,9 % (6/682) bolnic z dogodki stopnje 3 in 0,2 % bolnic (1/682) z dogodkom stopnje 4. Dve bolnici (0,3 %) sta umrli zaradi dihalne odpovedi. Ena bolnica (0,2 %) je umrla zaradi dihalne odpovedi ob pnevmonitisu stopnje 1 in pljučnih metastazah, potrjenih pri obdukciji. Ena bolnica (0,2 %) je umrla zaradi dihalne odpovedi neznane etiologije brez sočasnega pnevmonitisa.

Mediani čas do nastopa pnevmonitisa je bil 18,1 tedna (razpon 1,6 do 97,0). Pnevmonitis je povzročil odložitev odmerkov mirvetuksimab soravtanzina pri 3 %, zmanjšanje odmerkov pri 1 % in trajno ukinitve pri 3 % bolnic.

Periferna nevropatija

Periferna nevropatija (skupni izraz) se je pojavila pri 36 % bolnic z EOC, zdravljenih z mirvetuksimab soravtanzinom med kliničnimi študijami; 3 % bolnic so imeli periferno nevropatijo stopnje 3.

Mediani čas do nastopa periferne nevropatije je bil 5,9 tedna (razpon 0,1 do 126,7). Periferna nevropatija je povzročila odložitev odmerkov mirvetuksimab soravtanzina pri 2 %, zmanjšanje odmerkov pri 4 % in trajno ukinitve pri 0,7 % bolnic.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje mirvetuksimab soravtanzina ni znanega zdravljenja/antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnice natančno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil.

Oznaka ATC: L01FX26

Mehanizem delovanja

Mirvetuksimab soravtanzin je konjugat protitelesa in zdravila. Protitelo je IgG1, izdelan z genskim inženiringom in usmerjen proti folatnemu receptorju alfa (FR α). Funkcija protitelesnega dela je vezava na FR α , ki je izražen na površini celic raka jajčnikov. DM4 je zaviralec mikrotubulov, pripet na protitelo s cepljivo povezovalno molekulo (linker). Po vezavi na FR α se mirvetuksimab soravtanzin internalizira, čemur sledi znotrajcelično sproščanje DM4 s proteolitično cepitvijo. DM4 povzroči razpad mreže iz mikrotubulov v celici, kar povzroči zaustavitev celičnega cikla in apoptotično celično smrt.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Pri odobrenem priporočenem odmerku mirvetuksimab soravtanzin ni povzročil povprečnega podaljšanja intervala QTc za > 10 msek na podlagi rezultatov analize QTc v odvisnosti od koncentracije.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija IMGN853-0416 (MIRASOL)

Učinkovitost in varnost mirvetuksimab soravtanzina so proučili v študiji IMGN853-0416, multicentrični odprti, aktivno kontrolirani, randomizirani študiji faze 3 z dvema skupinama, ki je vključevala bolnice z na platino rezistentnim napredovalim seroznim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim karcinomom visoke stopnje malignosti, katerih tumorji (vključno z arhivskim tkivom) so bili FR α -pozitivni, kar je bilo ugotovljeno s testom FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx (≥ 75 % tumorskih celic z zmerno (2) in/ali močno (3) intenzivnostjo obarvanja membrane z imunohistokemijo (IHC – immunohistochemistry).

Na platino rezistentna bolezen je bila definirana kot bolezen, ki se je ponovila v največ 6 mesecih po zadnjem odmerku platine.

Iz študije so bile izključene bolnice, ki so imele primarno refraktarno bolezen na platino, bolnice z ECOG ≥ 2 in bolnice z aktivnimi ali kroničnimi boleznimi roženice, očesnimi boleznimi, zaradi katerih so potrebovale stalno zdravljenje, periferno nevropatijo stopnje ≥ 2 ali neinfekcijsko ILD/pnevmonitisom.

Bolnice so randomizirali v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela zdravilo ELAHERE 6 mg/kg AIBW i.v. (N = 227) na dan 1 vsakega 3-tedenskega cikla ali v skupino, ki je prejela eno od naslednjih kemoterapij (N = 226), kot je odločil raziskovalec pred randomizacijo:

- paklitaksel (Pac) 80 mg/m² enkrat na teden v 4-tedenskem ciklu;
- pegiliran liposomni doksorubicin (PLD) 40 mg/m² enkrat na vsake 4 tedne;
- topotekan (Topo) 4 mg/m², ki se daje 1., 8. in 15. dne vsake 4 tedne ali 5 zaporednih dni v odmerku 1,25 mg/m² od 1. do 5. dne vsakega 21-dnevnega cikla.

Randomizacijo so stratificirali po številu predhodnih linij terapije (1 ali 2 ali 3) in po raziskovalčevi izbiri kemoterapije (IC Chemo - Investigator's choice of chemotherapy) (Pac ali PLD ali Topo). Zdravila so dajali do napredovanja bolezni, smrti, preklica soglasja ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival) na podlagi raziskovalčeve ocene z uporabo meril RECIST 1.1. Objektivna stopnja odziva (ORR – objective response rate) in celokupno preživetje (OS – overall survival) sta bila ključni sekundarni merili izida učinkovitosti.

Randomiziranih je bilo skupno 453 bolnic. Mediana starost je bila 63 let (razpon: 29 do 88 let), bolnice pa so bile večinoma belke (66 %; 12 % Azijk). Večina bolnic (80 %) je imela raka jajčnikov epitelijskega izvora; 11 % raka jajcevodov; 8 % primarnega peritonealnega raka; vse (100 %) so imele serozni karcinom visoke stopnje malignosti. Približno polovica bolnic (47 %) je prejela 3 predhodne linije sistemske terapije, 39 % je imelo 2 predhodni liniji, 14 % bolnic pa je imelo 1 predhodno linijo. Večina bolnic je predhodno prejela zaviralec poli ADP riboza polimeraze (PARP) (55 %) in bevacizumab (62 %). Interval brez platine, ki je sledil zadnji predhodni liniji terapije, je bil ≤ 3 mesece pri 41 % bolnic in 3 do 6 mesecev pri 58 % bolnic. Petinpetdeset odstotkov (55 %) bolnic je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 0, 44 % pa je imelo ECOG 1.

Primarna analiza je dokazala statistično značilno izboljšanje PFS in OS za bolnice, randomizirane v skupino z zdravilom ELAHERE, v primerjavi s skupino bolnic, ki je prejela kemoterapijo po izbiri raziskovalca (IC kemoterapije).

V preglednici 5 so povzeti rezultati učinkovitosti študije IMGN853-0416 (MIRASOL).

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti študije IMGN853-0416

Parameter učinkovitosti	Zdravilo ELAHERE N = 227	IC kemoterapije N = 226
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), kot ga je ocenil raziskovalec		
Število dogodkov (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediana, meseci (95-% IZ)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,65 (0,521; 0,808)	
Vrednost p	< 0,0001	
Celokupno preživetje (OS)		
Število dogodkov (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediana, meseci (95-% IZ)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Razmerje tveganja (95-% IZ)	0,67 (0,504; 0,885)	
Vrednost p	0,0046*	

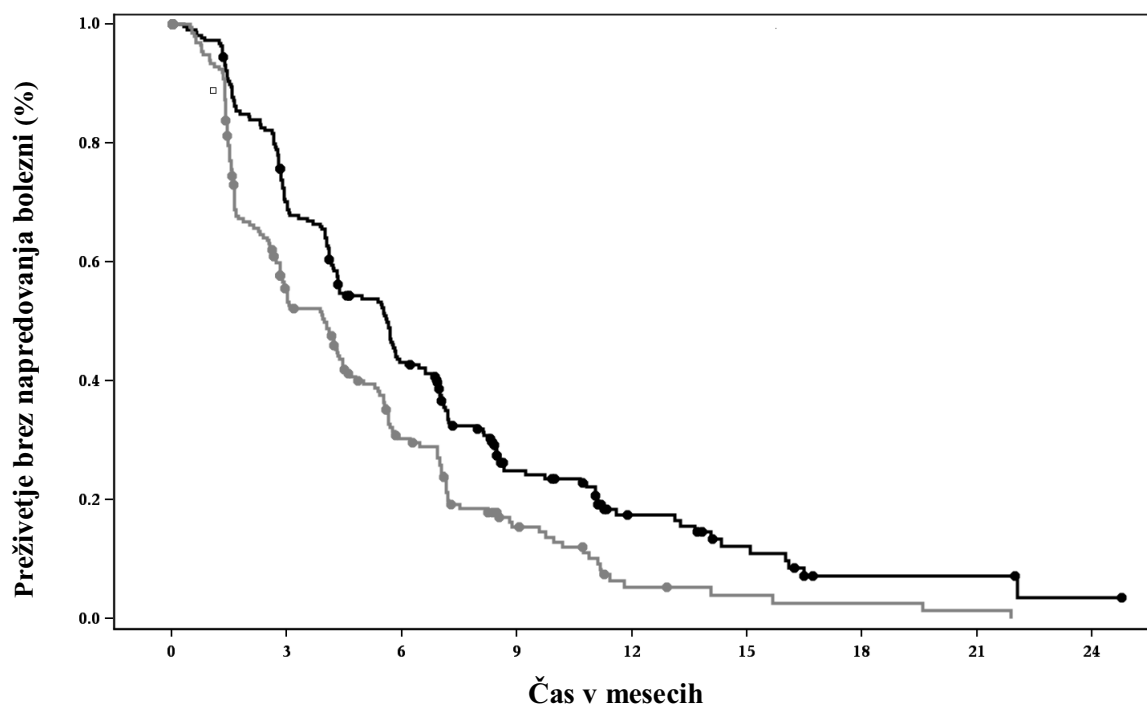
Presečno zbiranje podatkov 06. marec 2023.

*: vnaprej določena meja učinkovitosti = 0,01313, dvostranska (prilagojena glede na opaženo število smrti 204).

Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS (mediano spremljanje 11,2 meseca) in OS (mediano spremljanje 13,1 meseca) po oceni raziskovalca kažeta slika 1 in slika 2.

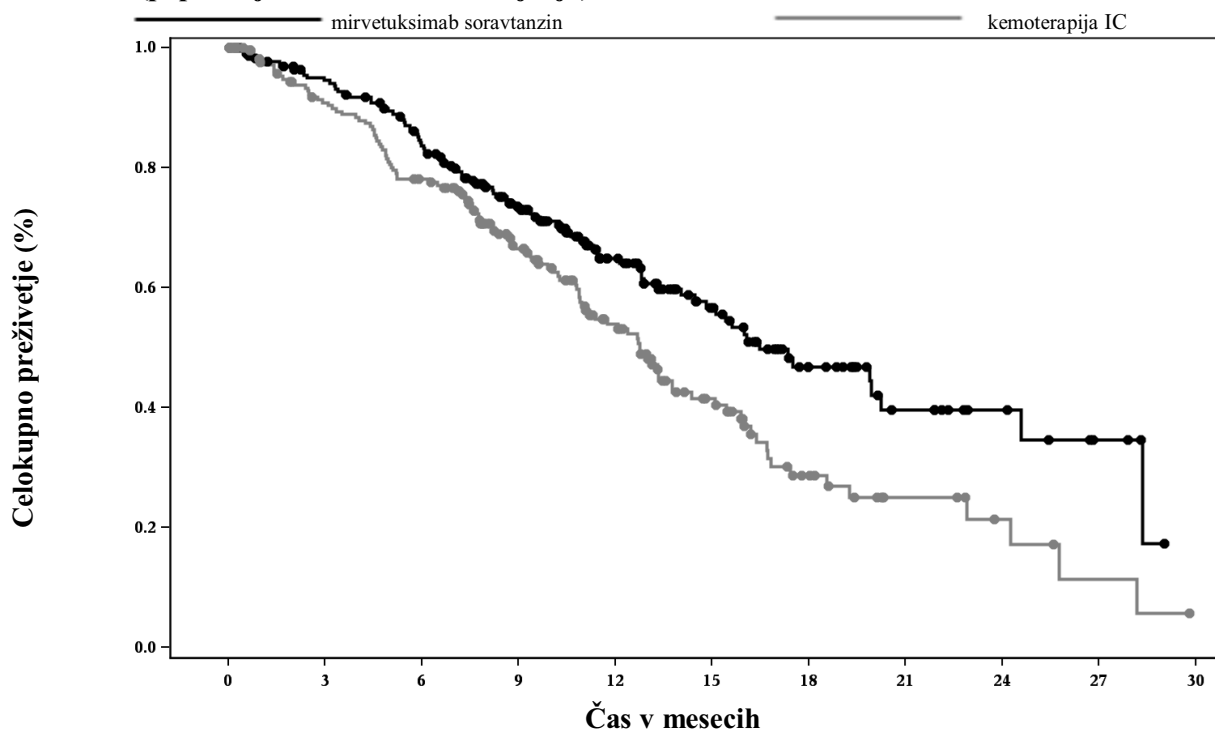
Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po skupinah zdravljenj v študiji MIRASOL (populacija z namenom zdravljenja)

———— mirvetuksimab soravtanzin ————— kemoterapija IC



	Število ogroženih									
mirvetuksimab soravtanzin	227	151	89	38	18	10	3	3	1	
kemoterapija IC	226	98	48	19	5	3	2	1	0	

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje po skupinah zdravljenj v študiji MIRASOL (populacija z namenom zdravljenja)



	Število ogroženih										
mirvetuksimab soravtanzin	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
kemoterapija IC	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Pri dodatni opisni analizi z mediano trajanja spremljanja 20,3 meseca so bili rezultati OS skladni s primarno analizo.

Imunogenost

Pogosto so odkrili protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies). Dokazov o vplivu ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili, vendar so podatki še vedno omejeni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij zdravljenja raka jajčnikov, raka jajcevodov in peritonealnega karcinoma z zdravilom ELAHERE za vse podskupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko so opisali po tem, ko so bolnice prejele odmerke mirvetuksimab soravtanzina 0,161 mg/kg do 8,71 mg/kg AIBW (t.j., 0,0268-kratnik do 1,45-kratnik odobrenega priporočenega odmerka, ki je 6 mg/kg AIBW), če ni drugače navedeno.

V preglednici 6 so povzeti parametri izpostavljenosti mirvetuksimab soravtanzinu, nekonjugiranemu DM4 in njegovemu presnovku S-metil-DM4 po dajanju bolnicam po prvem ciklu (3-tedenskem) mirvetuksimab soravtanzina 6 mg/kg. Najvišje koncentracije mirvetuksimab soravtanzina so ugotovili proti koncu intravenskega infundiranja, najvišje koncentracije nekonjugiranega DM4 so ugotovili drugi dan po dajanju mirvetuksimab soravtanzina, najvišje koncentracije S-metil-DM4 pa približno 3 dni po dajanju mirvetuksimab soravtanzina. Koncentracije mirvetuksimab soravtanzina, DM4 in S-metil-DM4 v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po 1 ciklu zdravljenja. Po ponavljajočem se dajanju mirvetuksimab soravtanzina je bilo kopičenje mirvetuksimab soravtanzina, DM4 in S-metil-DM4 minimalno.

Preglednica 6: Parametri izpostavljenosti mirvetuksimab soravtanzinu, nekonjugiranemu DM4 in S-metil-DM4 po prvem ciklu zdravljenja s 6 mg/kg mirvetuksimab soravtanzina

	Mirvetuksimab soravtanzin povprečje (±SD)	Nekonjugirani DM4 povprečje (±SD)	S-metil-DM4 povprečje (±SD)
C_{max}	137,3 (±62,3) µg/ml	4,11 (±2,29) ng/ml	6,98 (±6,79) ng/ml
AUC_{tau}	20,65 (±6,84) h*mg/ml	530 (±245) h*ng/ml	1848 (±1585) h*ng/ml

C_{max} = najvišja koncentracija, AUC_{tau} = površina pod krivuljo koncentracije glede na čas v obdobju intervala odmerjanja (21 dni).

Absorpcija

Mirvetuksimab soravtanzin se uporablja v obliki intravenske infuzije. Študij drugih poti uporabe niso izvedli.

Porazdelitev

Povprečje (±SD) volumna porazdelitve mirvetuksimab soravtanzina v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo 2,63 (±2,98) l. Vezava DM4 in S-metil DM4 na beljakovine človeške plazme *in vitro* je bila > 99 %.

Biotransformacija

Pričakujemo, da se bo tisti del mirvetuksimab soravtanzina, ki je monoklonsko protitelo, presnovil v majhne peptide po kataboličnih poteh. Nekongjugirana DM4 in S-metil DM4 presnavlja CYP3A4. Ugotovili so, da sta v človeški plazmi DM4 in S-metil DM4 glavna presnovka v obtoku in predstavljata približno 0,4 % oziroma 1,4 % AUC mirvetuksimab soravtanzina.

Izločanje

Povprečni ($\pm$ SD) skupni plazemski očistek mirvetuksimab soravtanzina je bil 18,9 ($\pm$ 9,8) ml/uro. Povprečni razpolovni čas mirvetuksimab soravtanzina v terminalni fazi po prvem odmerku je bil 4,9 dni. Za nekonjugirani DM4 je bil povprečni ($\pm$ SD) skupni plazemski očistek 14,5 ($\pm$ 4,5) ml/uro, povprečni razpolovni čas v terminalni fazi pa 2,8 dni. Za S-metil DM4 je bil povprečni ($\pm$ SD) celokupni plazemski očistek 5,3 ($\pm$ 3,4) l/uro, povprečni razpolovni čas v terminalni fazi pa 5,1 dni. *In vitro* in neklinične *in vivo* študije kažejo, da se DM4 in S-metil DM4 presnavljata predvsem s CYP3A4 in izločata preko žolča z blatom.

Posebne populacije

Na podlagi starosti (32 do 89 let), rase (belke, črnke ali Azijke), telesne mase (36 do 136 kg), blage okvare jeter (celokupni bilirubin $\leq$ ULN ne glede na AST $>$ ULN ali celokupni bilirubin $>$ 1 do 1,5-krat ULN ne glede na AST), ali blage ali zmerne okvare ledvic (CLcr $\geq$ 30 in $<$ 90 ml/min) niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki mirvetuksimab soravtanzina. Farmakokinetika mirvetuksimab soravtanzina pri bolnicah z zmerno do hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin $>$ 1,5 ULN ne glede na AST) ali hudo okvaro ledvic (CLcr 15 do 30 ml/min) ni znana.

Študije interakcij med zdravili

Študije in vitro

Encimi citokroma P450 (CYP): Nekonjugirani DM4 je časovno odvisen zaviralec CYP3A4. Nekonjugirani DM4 in S-metil DM4 nista neposredna zaviralca CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A. DM4 in S-metil DM4 nista induktorja CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Sistemi prenašalcev: Nekonjugirani DM4 in S-metil DM4 sta substrata P-gp, nista pa zaviralca P-gp.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tarčni organi, ugotovljeni z dajanjem enkratnih odmerkov mirvetuksimab soravtanzina opicam cynomolgus, so bili omejeni na kožno in celično osiromašenje kostnega mozga in limfoidnega tkiva. Ponavljajoče se odmerjanje pri opicah cynomolgus in holandskih kuncih je pokazalo tudi oftalmološke ugotovitve, ki so vključevale mikrociste roženice, pigmentacijo, stanjšanje in degeneracijo/nekrozo epitelija roženice. Te ugotovitve so bile odvisne od intenzitete odmerjanja (odmerka in sheme), pri čemer je bilo pri 3-tedenski shemi odmerjanja (shema kliničnega odmerjanja) prisotnih manj celokupnih ugotovitev ter je pri teh ugotovitvah prišlo do okrevanja.

Študij kancerogenosti z mirvetuksimab soravtanzinom ali DM4 niso izvedli.

DM4 in S-metil DM4 nista bila mutagena v (Amesovem) bakterijskem testu povratnih mutacij. DM4 in S-metil DM4 sta povzročila nastanek mikrojeder v polikromatskih eritrocitih.

Z mirvetuksimab soravtanzinom niso izvedli študij škodljivega vpliva na razmnoževanje ali razvoj pri živalih.

Študij plodnosti z mirvetuksimab soravtanzinom ali DM4 niso izvedli. Ni podatkov o učinku zdravila ELAHERE na plodnost pri človeku. Vendar spričo mehanizma delovanja zdravila ELAHERE, ki povzroči razpad mikrotubulov in smrt hitro delečih se celic, obstaja možnost z zdravilom povezanih učinkov na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ledoocetna kislina (E260)
natrijev acetat (E262)
saharoza
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo ELAHERE je inkompatibilno z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Razredčena raztopina

Po redčenju so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost pri odmerkih od 1 mg/ml do 2 mg/ml za 8 ur pri 15 °C - 25 °C ali 24 ur pri 2 °C - 8 °C, čemur sledi 8 ur pri 15 °C - 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način redčenja izključuje tveganje mikrobné kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, sta čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C) v pokončnem položaju.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume in aluminijastim tesnilom s kraljevsko modro dvižno zaporko iz polipropilena, ki vsebuje 20 ml koncentrata za raztopino.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo ELAHERE je citotoksično zdravilo. Ravnajte se po veljavnih posebnih postopkih za rokovanje z zdravilom in odstranjevanje zdravila.

Priprava

- Izračunajte odmerek (mg) (na podlagi bolničine AIBW), skupni volumen (ml) potrebne raztopine in število potrebnih vial zdravila ELAHERE (glejte poglavje 4.2). Za celoten odmerek bo potrebna več kot ena viala.
- Vzemite vialo zdravila ELAHERE iz hladilnika in jih pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo.
- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev in obarvanosti, kadar to omogočata raztopina in vsebnik. Zdravilo ELAHERE je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina.
- Zdravila ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana ali motna ali če so prisotni tujki.
- Nežno zavrtite in pregledajte vsako vialo, preden iz nje odvzamete izračunani volumen odmerka zdravila ELAHERE za nadaljnje redčenje. Vialo ne stresajte.
- Z aseptično tehniko odvezmite izračunani volumen odmerka zdravila ELAHERE za nadaljnje redčenje.
- Zdravilo ELAHERE ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratni odmerek. Vso neuporabljeno raztopino, ki ostane v viali, zavržite.

Redčenje

- Pred uporabo je treba zdravilo ELAHERE razredčiti s 5-% glukozo do končne koncentracije 1 mg/ml do 2 mg/ml.
- Zdravilo ELAHERE ni kompatibilno z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Zdravila ELAHERE se ne sme mešati z drugimi zdravili ali intravenskimi tekočinami.
- Določite volumen 5-% glukoze, ki je potreben, da se doseže končna koncentracija razredčene učinkovine. Odstranite odvečno 5-% glukozo iz napolnjene intravenske vrečke ali dodajte izračunani volumen 5-% glukoze v prazno sterilno intravensko vrečko. Nato dodajte izračunani volumen odmerka zdravila ELAHERE v intravensko vrečko.
- Nežno premešajte razredčeno raztopino z večkratnim počasnim obračanjem vrečke, da boste zagotovili enakomerno mešanje. Raztopine ne stresajte in ne mešajte intenzivno.
- Če razredčene raztopine za infundiranje ne boste uporabili takoj, jo shranite v skladu s poglavjem 6.3. Če ste infuzijsko vrečko dali v hladilnik, jo pustite, da bo pred uporabo dosegla sobno temperaturo. Ko boste razredčeno raztopino za infundiranje vzeli iz hladilnika, jo morate uporabiti v 8 urah (vključno s časom infundiranja).
- Pripravljene infuzijske raztopine ne zamrzujte.

Uporaba

- Pred uporabo vizualno pregledajte vrečko za intravensko infundiranje zdravila ELAHERE glede delcev in obarvanja.
- Pred uporabo zdravila ELAHERE dajte bolnici premedikacijo (glejte poglavje 4.2).
- Uporabite zdravilo ELAHERE izključno kot intravensko infuzijo z 0,2- μ m ali 0,22- μ m linijskim filtrom iz polietersulfona (PES). Ne nadomeščajte ga z drugimi membranskimi materiali.
- Izogibajte se uporabi pripomočkov za dajanje zdravil, ki vsebujejo di-2-etilheksil ftalat (DEHP).
- Začetni odmerek dajte kot intravensko infuzijo s hitrostjo 1 mg/min. Če bolnica odmerek 1 mg/min po 30 minutah dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja poveča na 3 mg/min. Če ga bolnica po 30 minutah pri 3 mg/min dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja zveča na 5 mg/min.
- Če pri predhodnem odmerku ni prišlo do nobenih z infuzijo povezanih reakcij, začnite naslednje infuzije z največjo hitrostjo, ki jo bolnica prenaša, in jo lahko povečate do največje hitrosti infundiranja 5 mg/min, odvisno od bolničinega prenašanja.
- Po infundiranju sperite intravensko cevko s 5-% glukozo, s čimer zagotovite, da bo bolnica prejela celoten odmerek. Za spiranje ne uporabljajte nobenih drugih intravenskih tekočin.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1866/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE
(UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
Biberach an der Riß, Baden-Württemberg, 88397, Nemčija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/EC, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
mirvetuksimab soravtanzin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 5 mg mirvetuksimab soravtanzina. Ena viala vsebuje 100 mg mirvetuksimab soravtanzina v 20 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: ledoocetna kislina (E260), natrijev acetat (E262), saharoza, polisorbit 20 (E432), voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
100 mg/20 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično
Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1866/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ELAHERE 5 mg/ml sterilni koncentrat
mirvetuksimab soravtanzin
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo:

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

mirvetuksimab soravtanzin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vam bodo dali to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ELAHERE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo ELAHERE
3. Kako vam bodo dali zdravilo ELAHERE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ELAHERE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ELAHERE in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo ELAHERE

Zdravilo ELAHERE je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino mirvetuksimab soravtanzin.

Zdravilo ELAHERE se uporablja za zdravljenje odraslih bolnic z rakom jajčnikov, rakom jajcevodov (eden od dveh dolgih, tankih vodov, ki povezujeta jajčnika z maternico) ali primarnim peritonealnim karcinomom (rak, ki nastane v tkivu, ki prekriva trebušno steno ter obdaja organe v trebuhu in ki se tja ni razširil z drugih delov telesa). Uporablja se pri bolnicah, katerih rakave celice imajo na površini beljakovino, imenovano folatni receptor alfa (FR α), in ki se predhodno niso odzvale ali se ne odzivajo več na zdravljenje s kemoterapijo 'na podlagi platine' in ki so že prejele eno do tri predhodna zdravljenja.

Kako deluje zdravilo ELAHERE

Učinkovina v zdravilu ELAHERE, imenovana mirvetuksimab soravtanzin, je sestavljena iz monoklonskega protitelesa, ki je pritrjeno na zdravilo proti raku. Monoklonsko protitelo je beljakovina, ki prepozna beljakovino FR α na rakavih celicah in se nanjo pritrdi. Ko se to zgodi, mirvetuksimab soravtanzin vstopi v rakavo celico in sprosti zdravilo proti raku, imenovano DM4. DM4 nato ustavi normalni proces rasti rakavih celic. To lahko pomaga pri ubijanju rakavih celic in ustavitvi širjenja bolezni.

Zdravnik bo poskrbel, da boste imeli preiskavo, ki bo potrdila, da ste primerni za zdravljenje z zdravilom ELAHERE. To preiskavo bodo naredili na tkivu iz vašega tumorja. Če imate na voljo tkivo od prejšnje operacije ali biopsije, bodo preiskavo mogoče naredili na tem arhiviranem tkivu. Če nimate na voljo tkiva od prej, bo za to preiskavo potrebna biopsija tumorja.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate dodatna vprašanja glede tega, kako zdravilo ELAHERE deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo ELAHERE

Zdravila ELAHERE ne smete prejeti

- če ste alergični na mirvetuksimab soravtanzin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo ELAHERE, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate težave z vidom ali očmi, zaradi katerih je potrebno aktivno zdravljenje ali spremljanje;
- imate okvaro živcev v rokah in nogah; simptomi lahko vključujejo odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost;
- ste noseči ali načrtujete zanositev. Zdravilo ELAHERE lahko škoduje nerojenemu otroku, če ga dobivate med nosečnostjo.

Poiščite nujno medicinsko pomoč, če imate katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4) med zdravljenjem:

- **Težave z očmi.** Zdravilo ELAHERE lahko povzroči hude težave z očmi, na primer izgubo vida, poškodbe roženice (prozorne plasti na sprednji strani očesa; keratopatija), suhe oči, nenormalno občutljivost oči na svetlobo (fotofobija) ali bolečine v očesu. Pred začetkom zdravljenja vas bo pregledal specialist za oči (oftalmolog). Pomembno je, da pred začetkom vsakega cikla zdravljenja poročate o kakršnih koli novih težavah z očmi ali poslabšanju obstoječih. Priporočljivo je, da med zdravljenjem uporabljate kapljice za vlaženje oči. Če se vam pojavijo določeni neželeni učinki, ki vplivajo na oči, vam zdravnik lahko priporoči dodatne kapljice za oči, ki vsebujejo kortikosteroide. Med zdravljenjem z zdravilom ELAHERE ne smete uporabljati kontaktnih leč, razen če vam tako svetuje zdravstveni delavec. Za dodatne informacije glejte podpoglavje 'Nega oči' v poglavju 3.
- **Vnetje pljuč.** Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom ELAHERE, se lahko pojavi hudo, življenjsko nevarno brazgotinjenje pljuč (intersticijska pljučna bolezen), vključno z vnetjem pljuč. Zdravnik vas bo spremljal glede znakov vnetja pljuč. Če se pri vas pojavijo kašelj, piskajoče dihanje, bolečine v prsih ali težave z dihanjem, obvestite zdravnika.
- **Poškodbe živcev v rokah in nogah.** Pri zdravljenju z zdravilom ELAHERE se lahko pojavijo poškodbe živcev v rokah in nogah, ki so lahko resne in hude. Zdravnik vas bo spremljal glede znakov poškodbe živcev. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo znaki poškodbe živcev, kot so občutki odrevenelosti, mravljinčenja, zbadanja (parestezija), pekoč občutek, bolečina, mišična šibkost in spremenjene (izkrivljene ali neprijetne) občutke za dotik (disestezija) v rokah ali nogah.
- **Reakcije, povezane z infundiranjem.** Pri uporabi zdravila ELAHERE so se pojavile reakcije, povezane z infundiranjem. Da bo zdravnik kar najbolj zmanjšal tveganje za te reakcije, vam bo dal nekaj zdravil, glejte podpoglavje 'Zdravila, ki vam jih bodo dali pred infundiranjem' v poglavju 3. V primeru hudih reakcij bo zdravnik takoj prekinil infundiranje in prejeli boste podporno zdravljenje.

Če boste imeli katerega od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, bo zdravnik morda začasno prekinil zdravljenje ali zmanjšal odmerek zdravila, dokler simptomi ne bodo izzveneli, v resnejših primerih pa bo zdravljenje trajno ukinil.

Otroci in mladostniki

Otroci ali mladostniki, stari do 18 let, ne smejo prejeti tega zdravila, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo ELAHERE

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili na recept in zdravili, ki jih dobite brez recepta, vitamini in prehranskimi dodatki rastlinskega izvora. To je zato, ker nekatera zdravila lahko vplivajo na način, na katerega zdravilo ELAHERE deluje. Prav tako lahko zdravilo ELAHERE vpliva na način, na katerega delujejo druga zdravila.

Naslednja zdravila lahko povečajo tveganje za neželene učinke zdravila ELAHERE, saj povečajo količino zdravila ELAHERE v krvi. Ta zdravila vključujejo:

- ceritinib (zdravilo za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka)
- klaritromicin (antibiotik za zdravljenje bakterijskih okužb)
- kobicistat, ritonavir (protivirusni zdravili za zdravljenje HIV/AIDS)
- idelalizib (zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst krvnega raka)
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (protiglivična zdravila za zdravljenje glivičnih okužb)
- nefazodon (antidepresiv)
- telitromicin (antibiotik za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice)

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (za preprečevanje zanositve) med zdravljenjem in še 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila ELAHERE.

Nosečnost

Zdravilo ELAHERE lahko škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja med nosečnostjo, ker vsebuje spojino, ki lahko poškoduje gene in celice, ki hitro rastejo. Zato zdravila ELAHERE ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom ELAHERE ali v 7 mesecih po prenehanju zdravljenja, o tem takoj obvestite zdravnika.

Če ste v rodni dobi, bodo od vas zahtevali, da opravite test nosečnosti, preden boste začeli zdravljenje z zdravilom ELAHERE.

Dojenje

Ne dojite med zdravljenjem in še 1 mesec po zadnjem odmerku. Zdravilo ELAHERE lahko prehaja v materino mleko.

Plodnost

Z zdravilom ELAHERE niso opravili študij plodnosti in o vplivu zdravila na plodnost ni podatkov. Vendar pa so zaradi načina delovanja zdravila možne težave s plodnostjo, kadar bolnica jemlje to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ELAHERE lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če opazite zamegljen vid, poškodbo živcev, ki povzroča bolečino, odrevenelost ali šibkost v dlaneh, rokah ali stopalih, utrujenost ali omotico, ne vozite, ne uporabljajte orodja in ne upravljajte strojev, dokler se simptomi popolnoma ne popravijo.

Zdravilo ELAHERE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo ELAHERE vsebuje polisorbato

To zdravilo vsebuje 2,11 mg polisorbata 20 na vialo. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate znane alergije, o tem obvestite zdravnika.

3. Kako vam bodo dali zdravilo ELAHERE

Zdravilo ELAHERE vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerek vam bo izračunal zdravnik na podlagi vaše telesne mase. Zdravilo ELAHERE boste prejeli v obliki 2- do 4-urne infuzije (kapalna infuzija) v veno (intravensko) enkrat na 3 tedne (temu pravimo 21-dnevni cikel zdravljenja). Zdravnik bo odločil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete.

Zdravila, ki vam jih bodo dali pred infundiranjem

Približno 30 minut pred vsako infuzijo vam bo zdravnik dal naslednja zdravila:

- kortikosteroide (na primer deksametazon) za pomoč pri preprečevanju vnetja
- antihistaminike (na primer difenhidramin) za pomoč pri preprečevanju alergijskih reakcij
- antipiretike (na primer paracetamol) za znižanje povišane telesne temperature

Če ste prej imeli reakcije, povezane z infundiranjem, vam bodo mogoče dali tudi kortikosteroide en dan pred prejemom infuzije.

Zdravnik vam bo dal tudi zdravilo za zmanjševanje siljenja na bruhanje (slabosti) in bruhanja pred vsakim odmerkom, nato pa po potrebi.

Nega oči

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ELAHERE vam bo specialist za oči pregledal oči.

- Pomembno je, da zdravniku ali specialistu za oči pred vsakim ciklom zdravljenja poveste, če imate kakršne koli nove težave z očmi ali če so se vam poslabšale obstoječe. Če se vam med zdravljenjem razvijejo zmerne ali hude težave z očmi, lahko zdravnik odmerek zdravila zmanjša, dokler se težave ne izboljšajo.
- Če znaki in simptomi razkrijejo kakršne koli težave z očmi, ki postajajo vse hujše, lahko zdravnik prilagodi, prekine ali trajno ukine zdravljenje z zdravilom ELAHERE.

Kontaktne leče

- Med zdravljenjem z zdravilom ELAHERE ne nosite kontaktnih leč, razen če vam zdravnik ali specialist za oči ne naroči drugače.

Kapljice za oči

- Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom ELAHERE po potrebi uporabljate kapljice za vlaženje oči.
- Če se pojavijo zmerni ali hudi neželeni učinki na očeh, vam bo zdravnik morda priporočil uporabo topikalnih steroidnih kapljic za oči.
- Pomembno je, da glede časa jemanja steroidnih kapljic za oči natančno upoštevate navodila zdravnika in da po uporabi topikalnih steroidnih kapljic za oči počakate vsaj 15 minut, preden uporabite kapljice za vlaženje oči.

Spremembe odmerka, če imate neželene učinke

Če boste dobili katere koli neželene učinke, vam bo zdravnik prilagodil odmerek zdravila ELAHERE (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki).

Če so vam dali večji odmerek zdravila ELAHERE, kot bi smeli

Ker vam bo infuzijo dajal zdravnik ali medicinska sestra specialistka, je preveliko odmerjanje malo verjetno. Če boste pomotoma prejeli preveč zdravila, vas bo zdravnik z ustreznimi ukrepi spremljal in poskrbel za podporno zdravljenje.

Če ste izpustili odmerek zdravila ELAHERE

Če pozabite ali zamudite svoj termin, čimprej pokličite zdravnika ali zdravstveno ustanovo in se naročite na nov termin. Ne čakajte do naslednjega načrtovanega pregleda. Da bo zdravljenje popolnoma učinkovito, je zelo pomembno, da ne izpustite nobenega odmerka, razen če vam tako svetuje zdravnik.

Če ste se prenehali zdraviti z zdravilom ELAHERE

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom.

Zdravljenje z zdravilom ELAHERE navadno zahteva več ciklov zdravljenja. Število infuzij, ki jih boste prejeli, bo odvisno od tega, kako se rak pri vas odziva na zdravljenje. Zato morate še naprej prejemati zdravilo ELAHERE, tudi če vidite, da so se vam simptomi izboljšali, dokler vaš zdravnik ne odloči, da morate nehati prejemati zdravilo ELAHERE.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah. Pri tem zdravilu so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem ali po njem:

- **Težave z očmi** (zelo pogosti – pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic): Znaki ali simptomi lahko vključujejo poškodbe roženice, prozorne plasti očesa (keratopatija), zamotnitev očesne leče (katarakta), zamegljen vid, občutljivost na svetlobo (fotofobija), bolečino v očesu in suhe oči.
- **Vnetje pljuč** (zelo pogosti – pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic): Znaki ali simptomi lahko vključujejo oteženo dihanje, kašelj, nizko raven kisika, ki povzroči zmedenost, nemir, pospešen srčni utrip, modrikasto kožo ali brazgotinjenje pljuč, ki se bo videlo na rentgenski sliki.
- **Poškodba živcev v rokah in nogah** (zelo pogosti – pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic): Znaki ali simptomi poškodbe živcev lahko vključujejo občutek mravljinčenja, občutek ščemenja ali pekoč občutek, bolečino zaradi poškodbe živcev, mišično šibkost in neprijeten, spremenjene občutke za dotik, še zlasti v rokah in nogah.
- **Reakcije, povezane z infundiranjem/preobčutljivost** (pogosti – pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 10 bolnic): Znaki ali simptomi reakcij, povezanih z infundiranjem, lahko vključujejo nizek krvni tlak, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje, glavobol, omotičnost, oteženo dihanje, sopenje, izpuščaj, zardevanje, otekanje obraza ali okrog oči, kihanje, srbenje, bolečine v mišicah ali sklepih.

Drugi neželeni učinki:

Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- okužba sečil (okužba delov telesa, ki zbirajo in izločajo urin iz telesa)
- zmanjšano število rdečih krvničk, ki lahko povzroči utrujenost in bledico (anemija)
- zmanjšano število krvnih ploščic, ki lahko povzroči krvavitve in nastajanje modric (trombocitopenija)
- izguba apetita

- znižana raven magnezija v krvi, simptomi vključujejo siljenje na bruhanje (slabost), šibkost, trzanje, krče ali nereden srčni utrip (hipomagneziemija)
- glavobol
- otekel trebuh (abdominalna distenzija)
- bolečina v trebuhu (abdomnu)
- driska
- zaprtje
- občutek slabosti (navzea)
- bruhanje
- bolečine v sklepih (artralgija)
- utrujenost
- preiskave krvi, ki kažejo zvišanje aspartat aminotransferaze (AST) in alanin aminotransferaze (ALT) v krvi, kar kaže na težave z jetri

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic)

- znižana raven nevtrofilcev, vrste belih krvničk, ki se borijo proti okužbam (nevtropenija)
- znižana raven kalija v krvi, ki lahko povzroči šibkost, mišične krče, mravljinčenje in motnje srčnega ritma (hipokaliemija)
- dehidracija
- težave na začetku in v nadaljevanju spanja in slaba kakovost spanja (nespečnost)
- motnje okusa (disgeuzija)
- občutek omotice
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kopičenje tekočine v trebuhu (ascites)
- bolezen, pri kateri se želodčna kislina vrača v požiralnik (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- prebavne motnje (dispepsija)
- visoka raven bilirubina v krvi (hiperbilirubinemija), ki lahko povzroči porumenelost kože ali oči
- srbenje (pruritis)
- bolečina v mišicah (mialgija)
- bolečina v hrbtu
- bolečina v rokah, dlaneh, nogah in stopalih
- mišični spazmi
- preiskave krvi, ki kažejo zvišanje ravni alkalne fosfataze (ALP - alkaline phosphatase) in ravni gama-glutamyltransferaze (GGT) v krvi, kar kaže na težave z jetri
- zmanjšanje telesne mase

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ELAHERE

Zdravilo ELAHERE bosta shranjevala zdravnik in farmacevt v bolnišnici ali ambulanti.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Viale shranjujte v pokončnem položaju v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če razredčene raztopine za infundiranje ne uporabite takoj, jo shranite bodisi pri sobni temperaturi (15 °C - 25 °C) za največ 8 ur (vključno s časom infundiranja) ali v hladilniku (2 °C - 8 °C) za največ 24 ur, čemur sledi shranjevanje na sobni temperaturi (15 °C - 25 °C) za največ 8 ur (vključno s časom infundiranja).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali obarvana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Farmacevt v bolnišnici bo zavrgel zdravila, ki jih ne uporabljate več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ELAHERE

- Učinkovina je mirvetuksimab soravtanzin.
- Druge sestavine zdravila so ledooacetna kislina (E260), natrijev acetat (E262), saharoza, polisorbit 20 (E432) in voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila ELAHERE in vsebina pakiranja

Zdravilo je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina. Na voljo je v stekleni viali z gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom s kraljevsko modro dvizno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo ELAHERE je citotoksično zdravilo. Ravajte se po veljavnih posebnih postopkih za rokovanje z zdravilom in odstranjevanje zdravila.

Priprava

- Izračunajte odmerek (mg) (na podlagi bolnišnice prilagojene idealne telesne mase (AIBW - adjusted ideal body weight)), skupni volumen (ml) potrebne raztopine in število potrebnih vial zdravila ELAHERE. Za celoten odmerek bo potrebna več kot ena viala.
- Vzemite vialo zdravila ELAHERE iz hladilnika in jih pustite, da se segrejejo na sobno temperaturo.
- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev in obarvanosti, kadar to omogočata raztopina in vsebnik. Zdravilo ELAHERE je bistra do rahlo opalescentna brezbarvna raztopina.
- Zdravila ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana ali motna ali če so prisotni tujki.
- Nežno zavrtite in pregledajte vsako vialo, preden iz nje odvzamete izračunani volumen odmerka zdravila ELAHERE za nadaljnje redčenje. Vialo ne stresajte.
- Z aseptično tehniko odvzemite izračunani volumen odmerka zdravila ELAHERE za nadaljnje redčenje.
- Zdravilo ELAHERE ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratni odmerek. Vso neuporabljeno raztopino, ki ostane v viali, zavrzite.

Redčenje

- Pred uporabo je treba zdravilo ELAHERE razredčiti s 5-% glukozo do končne koncentracije 1 mg/ml do 2 mg/ml.
- Zdravilo ELAHERE ni kompatibilno z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Zdravila ELAHERE se ne sme mešati z drugimi zdravili ali intravenskimi tekočinami.
- Določite volumen 5-% glukoze, ki je potreben, da se doseže končna koncentracija razredčene učinkovine. Odstranite odvečno 5-% glukozo iz napolnjene intravenske vrečke ali dodajte izračunani volumen 5-% glukoze v prazno sterilno intravensko vrečko. Nato dodajte izračunani volumen odmerka zdravila ELAHERE v intravensko vrečko.
- Nežno premešajte razredčeno raztopino z večkratnim počasnim obračanjem vrečke, da boste zagotovili enakomerno mešanje. Raztopine ne stresajte in ne mešajte intenzivno.
- Po razredčenju so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost med 1 mg/ml in 2 mg/ml za 8 ur pri 15 °C - 25 °C in 24 ur pri 2 °C - 8 °C, čemur sledi 8 ur pri 15 °C - 25 °C.
- Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.
- Če razredčene infuzijske raztopine ne boste uporabili takoj, jo shranite v skladu s poglavjem 6.3 Povzetka glavnih značilnosti zdravila. Če ste infuzijsko vrečko dali v hladilnik, jo pustite, da bo pred uporabo dosegla sobno temperaturo. Ko boste razredčeno raztopino za infundiranje vzeli iz hladilnika, jo morate uporabiti v 8 urah (vključno s časom infundiranja).
- Pripravljene infuzijske raztopine ne zamrzujte.

Uporaba

- Pred uporabo vizualno preglejte vrečko za intravensko infundiranje zdravila ELAHERE glede delcev in obarvanja.
- Pred uporabo zdravila ELAHERE dajte bolnici premedikacije (glejte poglavje 4.2).
- Uporabite zdravilo ELAHERE izključno kot intravensko infuzijo z 0,2- μ m ali 0,22- μ m linijskim filtrom iz polietersulfona (PES). Ne nadomeščajte ga z drugimi membranskimi materiali.
- Izogibajte se uporabi pripomočkov za dajanje zdravil, ki vsebujejo di-2-etilheksil ftalat (DEHP).
- Začetni odmerek dajte kot intravensko infuzijo s hitrostjo 1 mg/min. Če bolnica odmerek 1 mg/min po 30 minutah dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja poveča na 3 mg/min. Če ga bolnica po 30 minutah pri 3 mg/min dobro prenaša, se lahko hitrost infundiranja zveča na 5 mg/min.
- Če pri predhodnem odmerku ni prišlo do nobenih z infuzijo povezanih reakcij, začnite naslednje infuzije z največjo hitrostjo, ki jo bolnica prenaša, in jo lahko povečate do največje hitrosti infundiranja 5 mg/min, odvisno od bolničinega prenašanja.
- Po infundiranju sperite intravensko cevko s 5-% glukozo, s čimer zagotovite, da bo bolnica prejela celoten odmerek. Za spiranje ne uporabljajte nobenih drugih intravenskih tekočin.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.