

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg mirwetuksymabu sorawtanzyny. Jedna fiołka zawiera 100 mg mirwetuksymabu sorawtanzyny w 20 ml.

Mirwetuksymab sorawtanzyna jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC) skierowanym przeciw FR α . ADC składa się z przeciwciała monoklonalnego anty-FR α podtypu IgG1, wyprodukowanego przy użyciu technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przyłączonego poprzez rozszczepialny łącznik [(kwas butanowy, ester 4-(2-pirydynylo-ditio)-2-sulfo-1-(2,5-dio-kso-1-pirolidynylo-wy)] do majtanzynoidu DM4 — czynnika antytubulinowego. Mirwetuksymab sorawtanzyna zawiera średnio 3,4 cząsteczki DM4 związane z przeciwciałem anty-FR α .

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 2,11 mg polisorbatu 20 w każdej fiołce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ELAHERE w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z opornym na platynę, surowiczym, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z dodatnim receptorem folianowym alfa (FR α), które otrzymały wcześniej od jednego do trzech schematów leczenia systemowego (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem ELAHERE musi rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentek

Kwalifikujące się pacjentki powinny mieć status nowotworu FRα zdefiniowany jako $\geq 75\%$ żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) zabarwieniu błony metodą immunohistochemiczną (ang. *immunohistochemistry*, IHC) ocenianą za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) ze znakiem CE o odpowiednim przeznaczeniu. Jeśli wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* ze znakiem CE nie jest dostępny, należy użyć alternatywnego, zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego ELAHERE to 6 mg/kg skorygowanej należnej masy ciała (ang. *adjusted ideal body weight*, AIBW), podawana raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w postaci infuzji dożylniej do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dawkowanie na podstawie AIBW zmniejsza zmienność ekspozycji u pacjentek z niedowagą lub nadwagą.

Całkowitą dawkę produktu leczniczego ELAHERE oblicza się na podstawie AIBW każdej pacjentki, stosując następujący wzór:

$$\begin{aligned} \text{AIBW} &= \text{należna masa ciała (IBW [kg])} + 0,4 * (\text{rzeczywista masa ciała [kg]} - \text{IBW}) \\ \text{IBW kobiety [kg]} &= 0,9 * \text{wzrost [cm]} - 92 \end{aligned}$$

Dla pacjentki o wzroście 165 cm i masie ciała 80 kg

Należy najpierw obliczyć IBW:	$\text{IBW} = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Następnie obliczyć AIBW:	$\text{AIBW} = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedykacja

Premedykacja w przypadku reakcji związanych z infuzją (ang. infusion related reactions, IRR), nudności i wymiotów

Przed każdą infuzją produktu leczniczego ELAHERE należy podać w premedykacji leki wymienione w tabeli 1, aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie reakcji związanych z infuzją (IRR), nudności i wymiotów.

Tabela 1: Premedykacja przed każdą infuzją produktu leczniczego ELAHERE

Premedykacja	Droga podania	Leki przykładowe (lub równoważne)	Czas podania przed infuzją produktu leczniczego ELAHERE
Kortykosteroid	dożylnie	deksametazon 10 mg	co najmniej 30 minut wcześniej
Lek przeciwhistaminowy	doustnie lub dożylnie	difenhydramina 25 mg do 50 mg	
Lek przeciwgorączkowy	doustnie lub dożylnie	acetaminofen lub paracetamol 325 mg do 650 mg	
Lek przeciwwymiotny	doustnie lub dożylnie	antagonista receptora serotoniny 5-HT ₃ lub inny odpowiedni lek	przed każdą dawką i po podaniu innego leku w premedykacji

U pacjentek, u których wystąpią nudności i (lub) wymioty, można w razie potrzeby rozważyć podanie dodatkowych leków przeciwwymiotnych.

U pacjentek, u których wystąpiły reakcje IRR stopnia ≥ 2 ., należy rozważyć dodatkową premedykację deksametazonem w dawce 8 mg dwa razy na dobę (lub odpowiednikiem) na dzień przed podaniem produktu leczniczego ELAHERE.

Badanie okulistyczne i premedykacja

Badanie okulistyczne: Należy przeprowadzić badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie w lampie szczelinowej, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego ELAHERE, a także przed podaniem kolejnej dawki, jeśli u pacjentki wystąpią jakiegokolwiek nowe lub nasilające się objawy oczne. U pacjentek z działaniami niepożądanymi dotyczącymi oczu stopnia ≥ 2 . należy przeprowadzać dodatkowe badania okulistyczne co najmniej co drugi cykl i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aż do ustąpienia objawów lub powrotu do wartości wyjściowych.

Steroidy do stosowania miejscowego do oczu: U pacjentek, u których w badaniu lampą szczelinową stwierdzono objawy działań niepożądanych dotyczących rogówki stopnia ≥ 2 . (keratopatia), zaleca się wtórną profilaktykę za pomocą miejscowych steroidów do oczu w kolejnych cyklach leczenia produktem leczniczym ELAHERE, chyba że okulista stwierdzi, że ryzyko przeważa korzyści z takiego leczenia.

- Należy poinstruować pacjentki, aby stosowały steroidowe krople do oczu w dniu infuzji i przez kolejne 7 dni każdego następnego cyklu produktu leczniczego ELAHERE (patrz tabela 3).
- Należy zalecić pacjentkom, aby odczekały co najmniej 15 minut po miejscowym podaniu steroidów do oczu przed zakropieniem nawilżających kropli do oczu.

Podczas leczenia miejscowymi steroidami do oczu należy regularnie wykonywać pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego i badanie lampą szczelinową.

Nawilżające krople do oczu: Zaleca się poinstruować pacjentki, aby stosowały nawilżające krople do oczu przez cały okres leczenia produktem leczniczym ELAHERE.

Modyfikacja dawki

Przed rozpoczęciem każdego cyklu należy zalecić pacjentce, aby zgłaszała lekarzowi prowadzącemu lub innej wykwalifikowanej osobie wszelkie nowe lub nasilające się objawy.

U pacjentek, u których wystąpią nowe lub nasilające się objawy oczne, należy przed podaniem dawki przeprowadzić badanie okulistyczne. Przed podaniem dawki lekarz prowadzący powinien zapoznać się z opisem badania okulistycznego pacjentki i określić dawkę produktu leczniczego ELAHERE na podstawie nasilenia zmian w oku najsilniej zmienionym chorobowo.

W tabeli 2 i tabeli 3 przedstawiono schematy zmniejszania i modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych. W schemacie podawania należy zachować 3-tygodniową przerwę pomiędzy dawkami.

Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki

	Poziomy dawk produkt leczniczego ELAHERE
Dawka początkowa	6 mg/kg AIBW
Pierwsze zmniejszenie dawki	5 mg/kg AIBW
Drugie zmniejszenie dawki	4 mg/kg AIBW*

* U pacjentek, które nie tolerują dawki wynoszącej 4 mg/kg AIBW, należy trwale zaprzestać leczenie produktem.

Tabela 3: Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie działania niepożądanego*	Modyfikacja dawki
Zapalenie rogówki/keratopatia (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Niezlewające się powierzchowne zapalenie rogówki/keratopatia	Monitorować
	Zlewające się powierzchowne zapalenie rogówki/keratopatia, ubytek nabłonka rogówki lub pogorszenie o 3 lub więcej rzędów przy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku	Wstrzymać podawanie dawki do czasu poprawy do niezlewającego się powierzchownego zapalenia rogówki/keratopatii lub lepszej poprawy lub do ustąpienia dolegliwości, a następnie utrzymać dawkę na tym samym poziomie. Rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentek z nawracającym, zlewającym się zapaleniem rogówki/keratopatią pomimo najlepszego leczenia wspomagającego oraz u pacjentek z ciężkimi objawami dotyczącymi oczu trwającymi dłużej niż 14 dni.
	Owrzodzenie rogówki lub zmętnienie zrzębu lub najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali 6/60 lub gorsza	Wstrzymać podawanie dawki do czasu poprawy do niezlewającego się powierzchownego zapalenia rogówki/keratopatii lub lepszej poprawy, lub do ustąpienia dolegliwości, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Perforacja rogówki	Trwale zaprzestać leczenia produktem
Stan zapalny płuc (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Stopień 1.	Monitorować
	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie dawki do czasu poprawy do stopnia 1. lub niższego, następnie utrzymać dawkę na tym samym poziomie lub rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli objawy nawracają, trwają dłużej niż 28 dni, lub według uznania lekarza.
	Stopień 3. lub 4.	Trwale zaprzestać leczenia produktem
Neuropatia obwodowa (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie dawki do czasu poprawy do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom.
	Stopień 3. lub 4.	Trwale zaprzestać leczenia produktem
Reakcje związane z infuzją, nadwrażliwość (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Stopień 1.	Utrzymywać szybkość infuzji
	Stopień 2.	- Przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające. - Po ustąpieniu objawów wznowić infuzję z szybkością 50% poprzedniej, a jeśli nie wystąpią dalsze objawy, odpowiednio zwiększyć szybkość aż do zakończenia infuzji. - Podać doustnie dodatkową premedykację deksametazonem w dawce 8 mg dwa razy na dobę (lub lokalnie dostępnym odpowiednikiem) na dzień przed infuzją w kolejnych cyklach.

Działanie niepożądane	Nasilenie działania niepożądanego*	Modyfikacja dawki
	Stopień 3. lub 4.	- Natychmiast przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające. - Należy zalecić pacjentce zgłoszenie się po pomoc w nagłych wypadkach oraz natychmiastowe powiadomienie lekarza, jeśli objawy związane z infuzją powrócą po opuszczeniu ośrodka. - Trwale zaprzestać leczenia produktem
Hematologiczne (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie dawki do czasu poprawy do stopnia 1. lub niższego, a następnie wznowić podawanie w dawce mniejszej o jeden poziom.
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3.	Wstrzymać podawanie dawki do czasu poprawy do stopnia 1. lub niższego i następnie wznowić podawanie w dawce mniejszej o jeden poziom.
	Stopień 4.	Trwale zaprzestać leczenia produktem

*: O ile nie określono inaczej, według klasyfikacji nasilenia działań niepożądanych (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), wersja 5.0.

Szczególne grupy pacjentek

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ELAHERE w leczeniu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CLcr] od 30 do <90 ml/min). Nie badano stosowania produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr od 15 do <30 ml/min) ani ze schyłkową chorobą nerek, i nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki u tych pacjentek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ górnej granicy normy [GGN] i aktywność aminotransferazy asparaginianowej AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej >1 do 1,5-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2).

Należy unikać stosowania produktu leczniczego ELAHERE u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>1,5$ GGN z dowolną aktywnością AspAT).

Sposób podawania

Produkt leczniczy ELAHERE jest przeznaczony do podawania w infuzji dożylniej z szybkością 1 mg/min. W przypadku dobrej tolerancji po 30 minutach szybkość infuzji można zwiększyć do

3 mg/min. W przypadku dobrej tolerancji po 30 minutach przy dawce 3 mg/min szybkość infuzji można zwiększyć do 5 mg/min.

Informacje na temat niezgodności farmaceutycznych, patrz punkt 6.2.

Produkt leczniczy ELAHERE wymaga rozcieńczenia 5% roztworem glukozy do infuzji dożylniej. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt leczniczy ELAHERE należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej, stosując wbudowany filtr polieterosulfonowy (PES) o średnicy porów 0,2 lub 0,22 μm (patrz punkt 6.6 „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania”).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera składnik cytotoksyczny, który jest kowalencyjnie związany z przeciwciałem monoklonalnym (patrz punkt 6.6 „Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania”).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaburzenia oka

Mirwetuksymab sorawtanzyna może powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące oczu, w tym zaburzenia widzenia (głównie niewyraźne widzenie), keratopatię (zaburzenia rogówki), suchość oka, światłowstręt i ból oka (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną należy skierować pacjentkę do lekarza okulisty na badanie okulistyczne.

Przed rozpoczęciem każdego cyklu należy zalecić pacjentce, aby zgłaszała lekarzowi prowadzącemu lub innej wykwalifikowanej osobie wszelkie nowe lub nasilające się objawy dotyczące oczu.

Jeśli wystąpią objawy dotyczące oczu, należy przeprowadzić badanie okulistyczne, zapoznać się z opisem badania okulistycznego pacjentki oraz ewentualnie zmodyfikować dawkę mirwetuksymabu sorawtanzyny w zależności od nasilenia objawów (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną zaleca się stosowanie nawilżających kropli do oczu. U pacjentek, u których wystąpią działania niepożądane dotyczące rogówki stopnia ≥ 2 ., zaleca się stosowanie miejscowych steroidów do oczu w kolejnych cyklach leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną (patrz punkt 4.2).

Lekarz powinien monitorować pacjentki pod kątem toksyczności dla oczu i wstrzymać, zmniejszyć lub całkowicie zaprzestać podawania mirwetuksymabu sorawtanzyny w zależności od nasilenia i czasu trwania działań niepożądanych dotyczących oczu (patrz punkt 4.2).

Należy poinformować pacjentkę, aby unikała stosowania soczewek kontaktowych podczas leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną, chyba że zaleci to fachowy pracownik medyczny.

Stan zapalny płuc

U pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), w tym stan zapalny płuc (patrz punkt 4.8).

Pacjentki należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów stanu zapalnego płuc, które mogą obejmować niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych. Za pomocą odpowiednich badań należy wykluczyć infekcyjną, nowotworową lub inną przyczynę takich objawów.

U pacjentek, u których wystąpi utrzymujący się lub nawracający stan zapalny płuc stopnia 2., należy wstrzymać leczenie mirwetuksymabem sorawtanzyną do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1 . i rozważyć zmniejszenie dawki. U wszystkich pacjentek ze stanem zapalnym płuc stopnia 3. lub 4. należy zakończyć podawanie mirwetuksymabu sorawtanzyny (patrz punkt 4.2). Pacjentki bezobjawowe mogą kontynuować podawanie mirwetuksymabu sorawtanzyny pod ścisłą obserwacją.

Neuropatia obwodowa

Podczas stosowania mirwetuksymabu sorawtanzyny występowała neuropatia obwodowa, w tym reakcje stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.8).

Pacjentki należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów neuropatii, takich jak parestezje, uczucie mrowienia lub pieczenia, ból neuropatyczny, osłabienie mięśni lub zaburzenia czucia. U pacjentek z nową lub pogłębiającą się neuropatią obwodową należy wstrzymać podawanie mirwetuksymabu sorawtanzyny, zmniejszyć dawkę lub trwale zaprzestać leczenie produktem w zależności od stopnia nasilenia neuropatii obwodowej (patrz punkt 4.2).

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Ze względu na mechanizm działania mirwetuksymab sorawtanzyna może powodować uszkodzenie zarodka i płodu po podaniu pacjentce w ciąży, ponieważ zawiera związek genotoksyczny (DM4) i wpływa na aktywnie dzielące się komórki.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 2,11 mg polisorbatu 20 w każdej fiole.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji leków z produktem leczniczym ELAHERE.

DM4 jest substratem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ELAHERE z silnymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać ekspozycję na nieskonjugowany DM4 (patrz punkt 5.2), co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych produktu leczniczego ELAHERE (patrz punkt 4.8). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. cerytynibem, klarytromycyną, kobicystatem, idelalizybem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, pozakonazolem, rytonawirem, telitromycyną, worykonazolem), pacjentki należy ściśle monitorować

pod kątem działań niepożądanych. Silne induktory CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, karbamazepina) mogą zmniejszać ekspozycję na nieskoniugowany DM4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną u pacjentek w wieku rozrodczym należy ustalić, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Ze względu na mechanizm działania mirwetuksymab sorawtanzyna podawany pacjentce w ciąży może powodować uszkodzenie zarodka i płodu, ponieważ zawiera związek genotoksyczny (DM4) i wpływa na aktywnie dzielące się komórki (patrz punkty 5.1 i 5.3). Wiadomo, że ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika przez barierę łożyskową, dlatego też mirwetuksymab sorawtanzyna może przenosić się z pacjentki w ciąży na rozwijający się płód. Brak danych pochodzących z badań z udziałem ludzi na temat stosowania mirwetuksymabu sorawtanzyny u kobiet w ciąży, pozwalających określić ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu mirwetuksymabu sorawtanzyny na reprodukcję lub rozwój zwierząt.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego ELAHERE pacjentkom w ciąży i pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu, jeśli zajądą w ciążę lub planują ciążę. Pacjentki, które zajądą w ciążę, muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentek, które zajądą w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym ELAHERE lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mirwetuksymab sorawtanzyna i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia, ponieważ wiadomo, że ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika do mleka kobiecego. Produktu leczniczego ELAHERE nie należy stosować w okresie karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mirwetuksymabu sorawtanzyny lub DM4 na płodność. Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego ELAHERE na płodność u ludzi. Jednak biorąc pod uwagę, że mechanizm działania produktu leczniczego ELAHERE prowadzi do rozpadu mikrotubul oraz śmierci szybko dzielących się komórek, istnieje ryzyko związanego z produktem wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ELAHERE wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli podczas leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną u pacjentek wystąpią zaburzenia widzenia, neuropatia obwodowa, zmęczenie lub zawroty głowy, należy je poinstruować, aby nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn do czasu potwierdzonego całkowitego ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane mirwetuksymabu sorawtanzyny to: niewyraźne widzenie (43%), nudności (41%), biegunka (39%), zmęczenie (35%), ból brzucha (30%), keratopatia (29%), suchość oka (27%), zaparcia (26%), wymioty (23%), zmniejszenie apetytu (22%), neuropatia obwodowa (20%), ból głowy (19%), osłabienie (18%), zwiększona aktywność AspAT (16%) i bóle stawów (16%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: stan zapalny płuc (4%), niedrożność jelita cienkiego (3%), niedrożność jelit (3%), wysięk opłucnowy (2%), ból brzucha (2%), odwodnienie (1%), zaparcie (1%), nudności (1%), wodobrzusze (1%) i małopłytkowość (<1%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zmniejszenia dawki lub opóźnienia podania dawki były: niewyraźne widzenie (17%), keratopatia (10%), suchość oka (5%), neutropenia (5%), zapalenie rogówki (4%), zaćma (3%), pogorszenie ostrości widzenia (3%), małopłytkowość (3%), neuropatia obwodowa (3%) i stan zapalny płuc (3%).

Zakończenie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 12% pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną, w tym najczęściej z powodu zaburzeń żołądka i jelit (4%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (3%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (1%), zaburzeń układu nerwowego (1%) i zaburzeń oka (1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z 4 badań klinicznych, które obejmowały 682 pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej [łącznie określanym jako nabłonkowy rak jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*, EOC)], leczone mirwetuksymabem sorawtanzyną w dawce 6 mg/kg AIBW podawanym raz na 3 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną wynosiła 19,1 tygodnia (zakres: 3, 132 tygodnie).

Częstość występowania działań niepożądanych z badań klinicznych opiera się na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z wszystkich przyczyn, w przypadku których, po dokładnej ocenie związek przyczynowy pomiędzy produktem leczniczym a zdarzeniem niepożądanym jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 4: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych wszystkich stopni u pacjentek leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, małopłytkowość
	Często	Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszone łaknienie, hipomagnezemia
	Często	Hipokaliemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa ¹ , ból głowy
	Często	Dysgeuzja, zawroty głowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	Bardzo często	Keratopatia ² , zaćma ³ , niewyraźne widzenie ⁴ , światłowstręt, ból oka, suchość oka ⁵
	Często	Dyskomfort oka ⁶
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Stan zapalny płuc ⁷ , duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, ból brzucha ⁸ , zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wymioty, nudności
	Często	Wodobrzusze, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
	Często	Mialgia, ból pleców, ból w kończynie, kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
	Często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcje związane z infuzją, nadwrażliwość ⁹

¹ Termin grupowy „neuropatia obwodowa” obejmuje hipostezję, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, parestezje, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową, obwodową neuropatię czuciową i polineuropatię (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

² Termin grupowy „keratopatia” obejmuje torbiel rogówki, złogi rogówki, zaburzenia rogówki, mikrocyty nabłonka rogówki, ubytek nabłonka rogówki, nadżerki rogówki, zmętnienie rogówki, pigmentację rogówki, zapalenie rogówki, śródmiąższowe zapalenie rogówki, keratopatię, niedobór komórek macierzystych rąbka i punktowe zapalenie rogówki (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

³ Termin grupowy „zaćma” obejmuje zaćmę, zaćmę korową i zaćmę jądrową (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

⁴ Termin grupowy „niewyraźne widzenie” obejmuje zaburzenia akomodacji, podwójne widzenie, nadwzroczność, starczowzroczność, zaburzenia refrakcji, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, zmniejszenie ostrości wzroku i męty w ciele szklistym (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

⁵ Termin grupowy „zespół suchego oka” obejmuje suchość oka i zmniejszenie łzawienia (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

⁶ Termin grupowy „dyskomfort oka” obejmuje podrażnienie oka, świąd oka, uczucie ciała obcego w oku i dyskomfort oka (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

⁷ Termin grupowy „stan zapalny płuc” obejmuje śródmiąższową chorobę płuc, organizujące się zapalenie płuc, stan zapalny płuc, zwłóknienie płuc i niewydolność oddechową (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

⁸ Termin „ból brzucha” obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha i ból w górnej części brzucha.

⁹ Termin grupowy „reakcje związane z infuzją, nadwrażliwość” obejmuje nadwrażliwość [zawężony ustandaryzowany termin SMQ MedDRA (ang. *Standard MedDRA Query SMQ narrow*)] oraz uderzenia gorąca, rumień, rumień na powiece.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia dotyczące oczu

Działania niepożądane dotyczące oczu (termin grupowy) wystąpiły u 59% pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną. U jedenastu procent (11%) pacjentek wystąpiły działania niepożądane dotyczące oczu stopnia 3., a u <1% pacjentek wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi oczu stopnia ≥ 3 . były: niewyraźne widzenie i keratopatia (oba 5%, terminy grupowe) oraz zaćma (4%).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego działania niepożądanego dotyczącego oczu wynosiła 5,1 tygodnia (zakres: 0,1 do 68,6). Spośród pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia dotyczące oczu, u 53% nastąpiło całkowite ustąpienie (stopień 0), a u 38% częściowa poprawa (zdefiniowana jako zmniejszenie nasilenia o jeden lub więcej stopni w stosunku do najwyższego stopnia). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej w ramach obserwacji u 0,3% (2/682) pacjentek wystąpiły zdarzenia niepożądane dotyczące oczu stopnia ≥ 3 . (1 pacjentka z pogorszeniem ostrości wzroku stopnia 3. i 1 pacjentka z zaćmą stopnia 4.).

Działania niepożądane dotyczące oczu prowadziły do opóźnienia podania dawki u 24% pacjentek i do zmniejszenia dawki u 15% pacjentek. Działania niepożądane dotyczące oka doprowadziły do zakończenia leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną u 1% pacjentek.

Stan zapalny płuc

Stan zapalny płuc (termin grupowy) wystąpił u 10% pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną, w tym u 0,9% (6/682) pacjentek ze zdarzeniami stopnia 3. i u 0,2% (1/682) pacjentek ze zdarzeniami stopnia 4. Dwie pacjentki (0,3%) zmarły z powodu niewydolności oddechowej. Jedna pacjentka (0,2%) zmarła z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu stanu zapalnego płuc stopnia 1. i przerzutów do płuc potwierdzonych podczas sekcji zwłok. Jedna pacjentka (0,2%) zmarła z powodu niewydolności oddechowej o nieznanej etiologii, bez współistniejącego stanu zapalnego płuc.

Mediana czasu do wystąpienia stanu zapalnego płuc wynosiła 18,1 tygodnia (zakres od 1,6 do 97,0). Stan zapalny płuc spowodował opóźnienie podania dawki mirwetuksymabu sorawtanzyny u 3%, zmniejszenie dawki u 1% i zakończenie leczenia u 3% pacjentek.

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa (termin grupowy) wystąpiła w badaniach klinicznych u 36% pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną; u 3% pacjentek wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3.

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej wynosiła 5,9 tygodnia (zakres od 0,1 do 126,7). Neuropatia obwodowa spowodowała opóźnienie podania dawki mirwetuksymabu sorawtanzyny u 2%, zmniejszenie dawki u 4% i zakończenie leczenia u 0,7% pacjentek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane leczenie/antidotum w przypadku przedawkowania mirwetuksymabu sorawtanzyny. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentki pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciało-lek, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciało-lek. Kod ATC: L01FX26

Mechanizm działania

Mirwetuksymab sorawtanzyna jest koniugatem przeciwciało-lek. Przeciwciało jest zmodyfikowaną IgG1 skierowaną przeciwko receptorowi folianowemu alfa (FR α). Funkcją przeciwciała jest wiązanie się z FR α na powierzchni komórek raka jajnika. DM4 jest inhibitorem mikrotubul przyłączonym do przeciwciała poprzez rozszczepialny łącznik. Po związaniu się z FR α , mirwetuksymab sorawtanzyna ulega internalizacji, po czym następuje wewnątrzkomórkowe uwolnienie DM4 poprzez rozszczepienie proteolityczne. DM4 zakłóca sieć mikrotubul w komórce, powodując zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Podawany w zatwierdzonej zalecanej dawce mirwetuksymab sorawtanzyna nie powodował średniego wydłużenia odstępu QTc o >10 ms, jak wynika z analizy stężenia-QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie IMGN853-0416 (MIRASOL)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mirwetuksymabu sorawtanzyny badano w badaniu IMGN853-0416, wieloośrodkowym, otwartym, aktywnie kontrolowanym, randomizowanym, dwuramiennym badaniu fazy III, do którego włączono pacjentki z opornym na platynę, o wysokim stopniu złośliwości, zaawansowanym surowiczym nabłonkowym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu, u których guz (włączając próbki archiwalne) był FR α dodatni, co stwierdzono za pomocą testu diagnostycznego FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx ($\geq 75\%$ żywych komórek nowotworowych o umiarkowanej (2) i (lub) silnej (3) intensywności zabarwienia błony metodą immunohistochemiczną (IHC)).

Chorobę oporną na związki platyny zdefiniowano jako nabłonkowy rak jajnika z nawrotem w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki chemioterapii opartej na związkach platyny.

Z badania wykluczono pacjentki z pierwotną chorobą oporną na związki platyny, pacjentki z wynikiem w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 oraz pacjentki z czynnymi lub przewlekłymi chorobami rogowki, chorobami oczu wymagającymi ciągłego leczenia, neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 , lub nieinfekcyjną śródmiąższową chorobą płuc/stanem zapalnym płuc.

Pacjentki przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy ELAHERE w dawce 6 mg/kg AIBW iv. (N=227) w dniu 1. każdego 3-tygodniowego cyklu lub do jednej z następujących chemioterapii (N=226), zgodnie z decyzją badacza przed randomizacją:

- paklitaksel (Pac) 80 mg/m² pc. podawany raz w tygodniu w ramach 4-tygodniowego cyklu
- pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) 40 mg/m² pc. podawana co 4 tygodnie
- topotekan (Topo) 4 mg/m² pc. podawany w dniach 1., 8. i 15. co 4 tygodnie lub przez 5 kolejnych dni w dawce 1,25 mg/m² pc. w dniach 1. do 5. każdego 21-dniowego cyklu.

Randomizację stratyfikowano w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia (1 vs. 2 vs. 3) oraz wybranej przez badacza chemioterapii (ang. *Investigator's choice of chemotherapy*, IC Chemo) (Pac vs. PLD vs. Topo). Leczenie prowadzono do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędownym kryterium oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) na podstawie oceny badacza z zastosowaniem kryteriów RECIST 1.1. Odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) oraz całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS) były kluczowymi drugorzędownymi wskaźnikami skuteczności.

W sumie do badania zrandomizowano 453 pacjentki. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 29 do 88 lat), a pacjentki były głównie rasy białej (66%; 12% rasy azjatyckiej). U większości pacjentek (80%) występował rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, u 11% rak jajowodu, a u 8% pierwotny rak otrzewnej; wszystkie nowotwory (100%) miały histologię surowiczą o wysokim stopniu złośliwości. Około połowa pacjentek (47%) otrzymała wcześniej 3 terapie systemowe, 39% miało wcześniej 2 linie, a 14% pacjentek miało wcześniej 1 linię leczenia. Większość pacjentek otrzymywała wcześniej inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) (55%) i bewacyzumab (62%). Okres wolny od chemioterapii opartej na związkach platyny po zastosowaniu ostatniej linii leczenia wynosił ≤ 3 miesiące u 41% pacjentek i od 3 do 6 miesięcy u 58% pacjentek. U pięćdziesięciu pięciu procent (55%) pacjentek stan sprawności w skali ECOG wynosił 0, a u 44% ECOG wynosił 1.

Analiza pierwszorzędowna wykazała statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS i OS u pacjentek randomizowanych do grupy otrzymującej ELAHERE w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi chemioterapię wybraną przez badacza.

W tabeli 5 przedstawiono wyniki skuteczności w badaniu IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tabela 5: Wyniki skuteczności w badaniu IMGN853-0416

Parametr skuteczności	ELAHERE N=227	Chemioterapie wybrane przez badacza N=226
Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) według oceny badacza		
Liczba zdarzeń (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediana, miesiące (95% CI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,65 (0,521; 0,808)	
Wartość p	<0,0001	
Całkowity czas przeżycia (OS)		
Liczba zdarzeń (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediana, miesiące (95% CI)	16.46 (14.46; 24.57)	12.75 (10.91; 14.36)

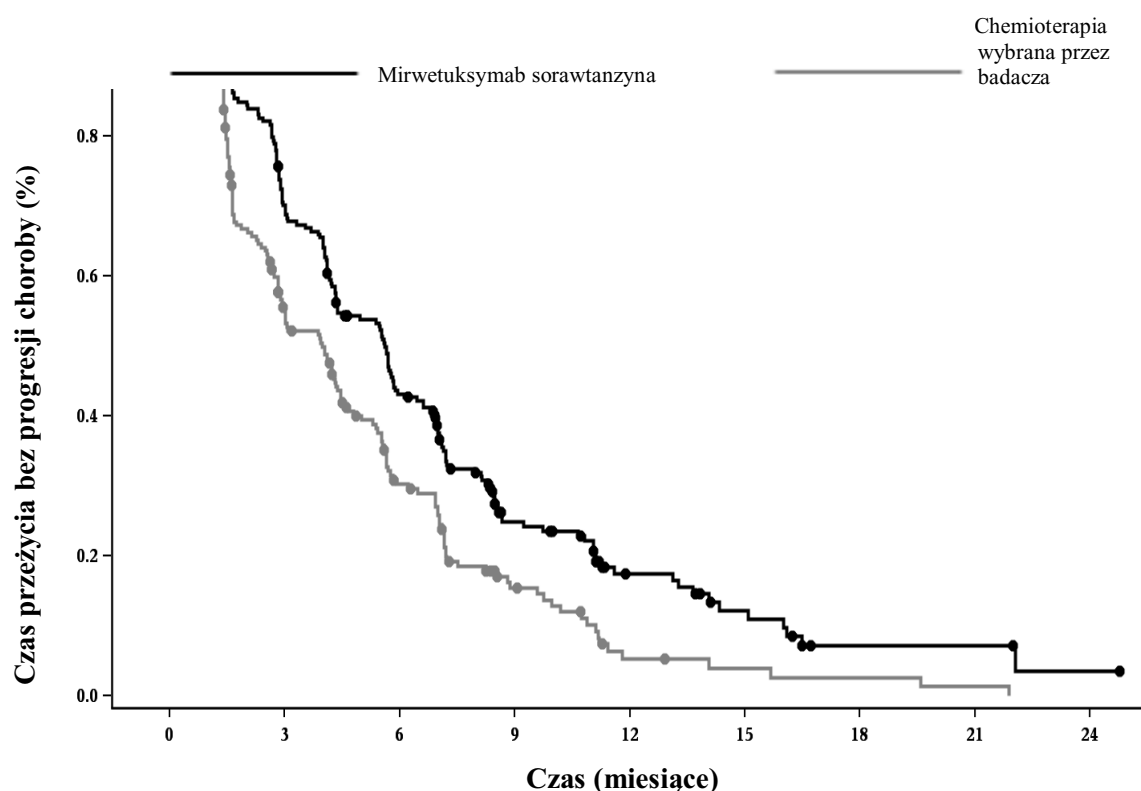
Parametr skuteczności	ELAHERE N=227	Chemioterapie wybrane przez badacza N=226
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,67 (0,504; 0,885)	
Wartość p	0,0046*	

Data odcięcia danych: 6 marca 2023 r.

*: wcześniej ustalona granica skuteczności = 0,01313, dwustronna (skorygowana o obserwowaną liczbę zgonów 204).

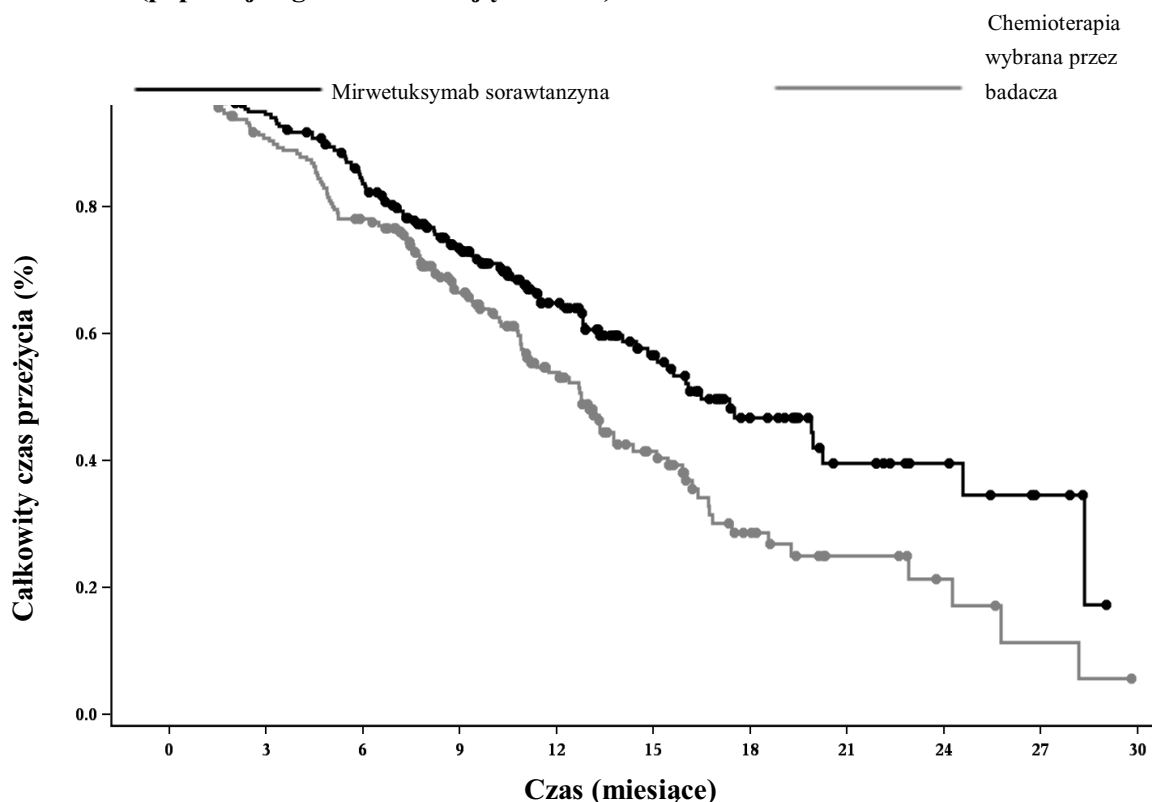
Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące oceniane przez badacza PFS (mediana obserwacji 11,2 miesiąca) i OS (mediana obserwacji 13,1 miesiąca) przedstawiono na rycinie 1 i rycinie 2.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby według grupy leczenia w badaniu MIRASOL (populacja zgodna z intencją leczenia)



	Liczba zagrożonych								
Mirvetuksymab sorawtanzyna	227	151	89	38	18	10	3	3	1
Chemioterapia wybrana przez badacza	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego według grupy leczenia w badaniu MIRASOL (populacja zgodna z intencją leczenia)



Liczba zagrożonych												
Chemioterapia wybrana przez badacza	Mirwetuksymab sorawtanzyna	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
		226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

W dodatkowej analizie opisowej, z medianą obserwacji wynoszącą 20,3 miesiąca, wyniki OS były zgodne z analizą pierwotną.

Immunogenność

Często wykrywano przeciwciała przeciwkowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). Nie zaobserwowano wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, jednakże dane są w dalszym ciągu ograniczone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ELAHERE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka jajnika, w leczeniu raka jajowodu i w leczeniu raka otrzewnej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę scharakteryzowano po podaniu pacjentkom mirwetuksymabu sorawtanzyny w dawkach od 0,161 mg/kg do 8,71 mg/kg AIBW (tj. od 0,0268 do 1,45 razy większej od zatwierdzonej zalecanej dawki wynoszącej 6 mg/kg AIBW), o ile nie wskazano inaczej.

W tabeli 6 przedstawiono parametry ekspozycji na mirwetuksymab sorawtanzyna, nieskoniugowany DM4 i jego metabolit S-metylo-DM4 po podaniu pacjentkom po pierwszym cyklu (3 tygodnie) mirwetuksymabu sorawtanzyny w dawce 6 mg/kg. Maksymalne stężenie mirwetuksymabu sorawtanzyny obserwowano pod koniec infuzji dożylniej, maksymalne stężenie nieskoniugowanego DM4 obserwowano drugiego dnia po podaniu mirwetuksymabu sorawtanzyny, a maksymalne stężenie S-metylo-DM4 obserwowano około 3 dni po podaniu mirwetuksymabu sorawtanzyny. Stężenia w stanie stacjonarnym mirwetuksymabu sorawtanzyny, DM4 i S-metylo-DM4 osiągnięto po 1 cyklu leczenia. Po wielokrotnym podaniu mirwetuksymabu sorawtanzyny kumulacja mirwetuksymabu sorawtanzyny, DM4 i S-metylo-DM4 była minimalna.

Tabela 6: Parametry ekspozycji na mirwetuksymab sorawtanzyna, nieskoniugowany DM4 i S-metylo-DM4 po pierwszym cyklu leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną w dawce 6 mg/kg

	Mirwetuksymab sorawtanzyna Średnia (±SD)	Nieskoniugowany DM4 Średnia (±SD)	S-metylo-DM4 Średnia (±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} = stężenie maksymalne, AUC_{tau} = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu w odstępie między dawkami (21 dni).

Wchłanianie

Mirwetuksymab sorawtanzyna podaje się w infuzji dożylniej. Nie przeprowadzono badań dotyczących innych dróg podawania.

Dystrybucja

Średnia (±SD) objętość dystrybucji mirwetuksymabu sorawtanzyny w stanie stacjonarnym wynosiła 2,63 (±2,98) l. Wiązanie DM4 i S-metylo-DM4 z białkami osocza ludzkiego wynosiło >99% *in vitro*.

Metabolizm

Oczekuje się, że ta część mirwetuksymabu sorawtanzyny, która jest przeciwciałem monoklonalnym, będzie metabolizowana do małych peptydów na drodze katabolizmu. Nieskoniugowany DM4 i S-metylo-DM4 są metabolizowani przez CYP3A4. W ludzkim osoczu zidentyfikowano DM4 i S-metylo-DM4 jako główne krążące metabolity, odpowiadające odpowiednio za około 0,4% i 1,4% AUCs mirwetuksymabu sorawtanzyny.

Eliminacja

Średni (±SD) całkowity klirens osoczowy mirwetuksymabu sorawtanzyny wynosił 18,9 (±9,8) ml/godzinę. Średni okres półtrwania w fazie końcowej mirwetuksymabu sorawtanzyny po podaniu pierwszej dawki wynosił 4,9 dnia. Dla nieskoniugowanego DM4 średni (±SD) całkowity klirens osoczowy wynosił 14,5 (±4,5) ml/godzinę, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 2,8 dnia. Dla S-metylo-DM4 średni (±SD) całkowity klirens osoczowy wynosił 5,3 (±3,4) l/godzinę, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 5,1 dnia. Badania *in vitro* i niekliniczne *in vivo* wskazują, że DM4 i S-metylo-DM4 są metabolizowane głównie przez CYP3A4 i eliminowane poprzez wydalanie z żółcią w kale.

Specjalne grupy pacjentek

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce mirwetuksymabu sorawtanzyny w zależności od wieku (32 do 89 lat), rasy (biała, czarna lub azjatycka), masy ciała (36 do 136 kg), łagodnego zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej ≤ górnej granicy normy (GGN) i dowolna aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej >1 do 1,5-krotności

GGN i dowolna aktywność AspAT) ani łagodnego lub umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny CLcr ≥ 30 i < 90 ml/min).

Farmakokinetyka mirwetuksymabu sorawtanzyny u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ GGN z dowolną aktywnością AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr od 15 do 30 ml/min) jest nieznana.

Badania interakcji lekowych

Badania in vitro

Enzymy cytochromu P450 (CYP): Nieskoniugowany DM4 jest zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4. Nieskoniugowany DM4 i S-metylo-DM4 nie są bezpośrednimi inhibitorami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A. DM4 i S-metylo-DM4 nie są induktorami CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Systemy transporterów: Nieskoniugowany DM4 i S-metylo-DM4 są substratami P-gp, ale nie są inhibitorami P-gp.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zmiany w narządach docelowych, zidentyfikowane po podaniu pojedynczej dawki mirwetuksymabu sorawtanzyny małpom *cynomolgus*, ograniczały się do zmian skórnych oraz zaniku komórek szpiku kostnego i tkanki limfatycznej. Podawanie dawek wielokrotnych u małp *cynomolgus* i królików rasy holenderskiej wykazało również zmiany w obrębie oczu, w tym mikrotorbiele rogówki, pigmentację, osłabienie i zwyrodnienie/martwicę nabłonka rogówki. Wyniki te zależały od intensywności dawkowania (dawki i schematu) i obejmowały mniejszą liczbę ogólnych zmian oraz poprawę obserwowaną w 3-tygodniowym schemacie dawkowania (kliniczny schemat dawkowania).

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości mirwetuksymabu sorawtanzyny ani DM4.

DM4 i S-metylo-DM4 nie wykazały działania mutagennego w teście rewersji mutacji bakterii (test Ames). DM4 i S-metylo-DM4 powodowały powstanie mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu mirwetuksymabu sorawtanzyny na reprodukcję lub rozwój zwierząt.

Nie przeprowadzono badań wpływu mirwetuksymabu sorawtanzyny i DM4 na płodność. Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego ELAHERE na płodność u ludzi. Biorąc jednak pod uwagę, że mechanizm działania produktu leczniczego ELAHERE prowadzi do rozpadu mikrotubuli i śmierci szybko dzielących się komórek, istnieje ryzyko wpływu na płodność związanego z lekiem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty (E260)

Sodu octan (E262)

Sacharoza

Polisorbat 20 (E432)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy ELAHERE nie jest kompatybilny z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Rozcieńczony roztwór

Po rozcieńczeniu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w zakresie od 1 mg/ml do 2 mg/ml przez 8 godzin w temperaturze 15°C - 25°C lub przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie przez 8 godzin w temperaturze 15°C - 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w pozycji pionowej w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym wieczkiem z polipropylenowym odrywaniem, szafirowym kapslem, zawierająca 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy ELAHERE jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Należy stosować specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Przygotowanie

- Obliczyć dawkę (mg) (na podstawie skorygowanej należnej masy ciała (AIBW) pacjentki), całkowitą objętość (ml) wymaganego roztworu i liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego ELAHERE (patrz punkt 4.2). Do uzyskania pełnej dawki potrzebna będzie więcej niż jedna fiolka.
- Wyjąć fiolki z produktem leczniczym ELAHERE z lodówki i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej.
- Produkty lecznicze podawane pozajelitowo przed podaniem należy obejrzeć, czy nie zawierają cząstek stałych i czy nie zmieniły barwy, jeśli pozwala na to roztwór i opakowanie. Produkt leczniczy ELAHERE jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym roztworem.

- Produktu leczniczego nie należy stosować, jeśli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub występują w nim cząstki stałe.
- Delikatnie zamieszać fiolkę i sprawdzić każdą fiolkę przed pobraniem obliczonej objętości dawki produktu leczniczego ELAHERE w celu dalszego rozcieńczenia. Nie wstrząsać fiolką.
- Zachowując zasady aseptyki, pobrać obliczoną objętość dawki produktu leczniczego ELAHERE w celu dalszego rozcieńczenia.
- Produkt leczniczy ELAHERE nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do podania pojedynczej dawki. Niewykorzystany roztwór pozostały w fiolce należy wyrzucić.

Rozcieńczanie

- Przed podaniem produktu leczniczego ELAHERE należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia od 1 mg/ml do 2 mg/ml.
- Produkt leczniczy ELAHERE nie jest kompatybilny z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Produktu leczniczego ELAHERE nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani płynami dożylnymi.
- Określić objętość 5% roztworu glukozy wymaganą do uzyskania końcowego stężenia rozcieńczonej substancji czynnej. Należy usunąć nadmiar 5% roztworu glukozy z napełnionego worka do infuzji dożylny lub dodać obliczoną objętość 5% roztworu glukozy do sterylnego, pustego worka do infuzji dożylny. Następnie dodać obliczoną objętość dawki produktu leczniczego ELAHERE do worka do infuzji dożylny.
- Delikatnie wymieszać rozcieńczony roztwór, powoli odwracając worek kilka razy, aby zapewnić równomierne rozprowadzenie. Nie potrząsać ani nie mieszać.
- Jeżeli rozcieńczony roztwór do infuzji nie zostanie natychmiast zużyty, należy go przechowywać zgodnie z punktem 6.3. Jeżeli jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy poczekać, aż worek do infuzji dożylny osiągnie temperaturę pokojową. Przechowywane w lodówce rozcieńczone roztwory do infuzji należy podać w ciągu 8 godzin (wliczając czas infuzji).
- Nie zamrażać przygotowanego roztworu do infuzji.

Podawanie

- Przed podaniem należy obejrzeć worek do infuzji produktu leczniczego ELAHERE pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień.
- Przed podaniem produktu leczniczego ELAHERE należy podać premedykację (patrz punkt 4.2).
- Produkt leczniczy ELAHERE należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylny, stosując wbudowany filtr polieterosulfonowy (PES) o średnicy porów 0,2 lub 0,22 µm. Nie należy stosować membran filtracyjnych z żadnych innych materiałów.
- Należy unikać stosowania urządzeń do podawania zawierających ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP).
- Dawkę początkową należy podać w infuzji dożylny z szybkością 1 mg/min. W przypadku dobrej tolerancji po 30 minutach przy szybkości 1 mg/min, szybkość infuzji można zwiększyć do 3 mg/min. Jeśli po 30 minutach dawka 3 mg/min jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można zwiększyć do 5 mg/min.
- Jeżeli po poprzedniej dawce nie wystąpią żadne reakcje związane z infuzją, kolejne infuzje należy rozpocząć z maksymalną tolerowaną szybkością, którą można zwiększyć do maksymalnej szybkości wynoszącej 5 mg/min w zależności od tolerancji.
- Po podaniu infuzji przepłukać linię dożylną 5% roztworem glukozy, aby zapewnić podanie pełnej dawki. Do płukania nie należy stosować żadnych innych płynów dożylnych.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1866/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
mirwetuksymab sorawtanzyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg mirwetuksymabu sorawtanzyny.
Jedna fiolka zawiera 100 mg mirwetuksymabu sorawtanzyny w 20 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy lodowaty (E260), sodu octan (E262), sacharoza, polisorbat 20 (E432), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
100 mg/20 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny
Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1866/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat jałowy
mirwetuksymab sorawtanzyna
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

iv. po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/20 ml

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

ELAHERE 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji mirwetuksymab sorawtanzyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ELAHERE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ELAHERE
3. Jak stosować lek ELAHERE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ELAHERE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ELAHERE i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek ELAHERE

ELAHERE to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną mirwetuksymab sorawtanzyna.

Lek ELAHERE stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu (jednym z dwóch długich, cienkich przewodów łączących jajniki z macicą) lub pierwotnym rakiem otrzewnej (rak, który tworzy się w tkance wyściełającej ścianę jamy brzusznej i pokrywającej narządy w jamie brzusznej, i który nie rozprzestrzenił się tam z innej części ciała). Jest stosowany u pacjentek, których komórki nowotworowe mają na powierzchni białko zwane receptorem kwasu foliowego alfa (FR α) i u których wcześniej nie wystąpiła odpowiedź lub już nie występuje odpowiedź na leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny i które otrzymały już od jednej do trzech wcześniejszych terapii.

Jak działa lek ELAHERE

Substancja czynna leku ELAHERE, mirwetuksymab sorawtanzyna, zawiera przeciwciało monoklonalne, które jest przyłączone do leku przeciwnowotworowego. Przeciwciało monoklonalne to białko, które rozpoznaje i przyłącza się do białka FR α na komórkach nowotworowych. Kiedy to nastąpi, mirwetuksymab sorawtanzyna wnika do komórki nowotworowej i uwalnia lek przeciwnowotworowy DM4. DM4 zatrzymuje wówczas normalny proces wzrostu komórek nowotworowych. Może to przyczynić do zniszczenia komórek nowotworowych i zatrzymania rozprzestrzeniania się choroby.

Lekarz sprawdzi, czy wykonano badanie potwierdzające, że pacjentka kwalifikuje się do otrzymania leku ELAHERE. Badanie to przeprowadza się na tkance guza. Jeśli jest dostępna tkanka z poprzedniej operacji lub biopsji, ten zarchiwizowany materiał może zostać zbadany. Jeśli nie ma dostępnej tkanki, badanie będzie wymagało biopsji guza.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku ELAHERE lub powodu zalecenia tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ELAHERE

Nie wolno przyjmować leku ELAHERE

- jeśli pacjentka ma uczulenie na mirwetuksymab sorawtanzynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ELAHERE należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence, jeśli:

- pacjentka ma problemy ze wzrokiem lub oczami wymagające aktywnego leczenia lub monitorowania;
- pacjentka ma uszkodzenie nerwów w rękach i nogach; objawy mogą obejmować drętwienie, mrowienie lub osłabienie kończyn;
- pacjentka jest w ciąży lub planuje mieć dziecko. Lek ELAHERE może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, jeśli jest przyjmowany w ciąży.

Jeśli w trakcie leczenia u pacjentki wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4), **należy pilnie zwrócić się o pomoc lekarską**:

- **Problemy dotyczące oczu.** Lek ELAHERE może powodować ciężkie problemy z oczami, takie jak utrata wzroku, uszkodzenie rogówki (przezroczystej przedniej warstwy oka; keratopatia), suchość oczu, nieprawidłowa wrażliwość oczu na światło (światłowstręt) lub ból oczu. Przed rozpoczęciem leczenia odbędzie się wizyta u okulisty. Ważne jest, aby przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia zgłaszać wszelkie nowe lub pogarszające się problemy z oczami. Zaleca się stosowanie kropli nawilżających oczy w trakcie leczenia. Jeśli wystąpią pewne działania niepożądane dotyczące oczu, lekarz może zalecić dodatkowe krople do oczu zawierające kortykosteroidy. Nie należy używać soczewek kontaktowych w trakcie leczenia lekiem ELAHERE, chyba że zaleci to lekarz. Więcej informacji, patrz punkt 3 „Pielęgnacja oczu”.
- **Stan zapalny płuc.** U pacjentek leczonych lekiem ELAHERE może wystąpić ciężkie, zagrażające życiu bliznowacenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc), w tym stany zapalne płuc. Lekarz będzie monitorował stan pacjentki pod kątem objawów zapalenia płuc. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia kaszlu, świszczącego oddechu, bólu w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu.
- **Uszkodzenie nerwów w kończynach górnych i dolnych.** Uszkodzenie nerwów w obrębie rąk i nóg może być poważne i ciężkie i może wystąpić podczas leczenia lekiem ELAHERE. Lekarz będzie monitorował stan pacjentki pod kątem objawów uszkodzenia nerwów. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia nerwów, takich jak drętwienie, mrowienie i klucie (parestezje), pieczenie, ból, osłabienie mięśni i zaburzone czucie dotyku (dyzestezja) w obrębie rąk lub nóg.
- **Reakcje związane z infuzją.** Podczas stosowania leku ELAHERE wystąpiły reakcje związane z infuzją. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia tych reakcji, lekarz przepisze pacjentce niektóre leki, patrz „Leki podawane przed infuzją” w punkcie 3. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji lekarz natychmiast przerwie podawanie leku i zastosuje leczenie wspomagające.

Jeśli u pacjentki wystąpi którekolwiek z wyżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych, lekarz może wstrzymać leczenie lub zmniejszyć dawkę do czasu ustąpienia objawów lub w poważniejszych przypadkach zakończyć leczenie lekiem.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek ELAHERE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować, w tym o lekach na receptę i bez recepty, witaminach i suplementach ziołowych. Jest to konieczne, ponieważ niektóre leki mogą wpływać na działanie leku ELAHERE. Lek ELAHERE może także wpływać na działanie innych leków.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku ELAHERE przez zwiększenie stężenia leku ELAHERE we krwi. Do tych leków należą:

- cerytynib (lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca)
- klarytromycyna (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- kobicystat, rytonawir (leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV/AIDS)
- idelalizyb (lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu niektórych nowotworów krwi)
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol (leki przeciwgrzybicze stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- nefazodon (lek przeciwdepresyjny)
- telitromycyna (antybiotyk stosowany w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc)

Antykoncepcja

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku ELAHERE.

Ciąża

Lek ELAHERE może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, jeśli jest przyjmowany w ciąży, ponieważ zawiera związek, który może uszkodzić geny i szybko rosnące komórki. Z tego względu lek ELAHERE nie jest zalecany do stosowania w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem ELAHERE lub w ciągu 7 miesięcy od zakończenia leczenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, zostanie poproszona o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem ELAHERE.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Lek ELAHERE może przenikać do mleka matki.

Wpływ na płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności w związku ze stosowaniem leku ELAHERE i nie ma danych dotyczących wpływu leku na płodność. Jednakże ze względu na działanie leku mogą wystąpić zaburzenia płodności podczas jego stosowania.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ELAHERE może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli wystąpią objawy takie jak niewyraźne widzenie, uszkodzenie nerwów powodujące ból, drętwienie lub osłabienie dłoni, ramion lub stóp, zmęczenie lub zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Lek ELAHERE zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek ELAHERE zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 2,11 mg polisorbátu 20 w każdej fiołce. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek ELAHERE

Lek ELAHERE będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Lekarz obliczy dawkę na podstawie masy ciała. Lek ELAHERE będzie podawany dożylnie w postaci wlewu (kroplówki) przez 2 do 4 godzin, raz na 3 tygodnie (jest to tzw. 21-dniowy cykl leczenia). Lekarz zdecyduje, ile cykli pacjentka potrzebuje.

Leki podawane przed infuzją

Na około 30 minut przed każdą infuzją lekarz poda następujące leki:

- kortykosteroidy (takie jak deksametazon) stosowane w celu zapobiegania stanom zapalnym
- leki przeciwhistaminowe (takie jak difenhydramina) stosowane w celu zapobiegania reakcjom alergicznym
- leki przeciwgorączkowe (takie jak paracetamol) stosowane w celu obniżenia gorączki.

Jeśli u pacjentki w przeszłości występowały reakcje związane z infuzją, na dzień przed infuzją można także podać kortykosteroidy.

Lekarz poda również lek łagodzący nudności i wymioty przed każdą dawką i w razie potrzeby później.

Pielęgnacja oczu

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ELAHERE okulista przeprowadzi u pacjentki badanie oczu.

- Przed każdym cyklem leczenia ważne jest, aby poinformować lekarza lub okulistę, jeśli u pacjentki wystąpią jakiegokolwiek nowe lub nasilające się problemy z oczami. Jeśli w trakcie leczenia wystąpią umiarkowane lub ciężkie problemy z oczami, lekarz może zmniejszyć dawkę leku do czasu, gdy nastąpi poprawa.
- Lekarz może dostosować dawkę, wstrzymać lub zakończyć leczenie lekiem ELAHERE, jeśli objawy zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta wskazują na nasilenie problemów dotyczących oczu.

Soczewki kontaktowe

- Nie należy nosić soczewek kontaktowych podczas leczenia lekiem ELAHERE, chyba że zaleci to lekarz prowadzący lub okulista.

Krople do oczu

- W razie potrzeby przez cały okres leczenia lekiem ELAHERE zaleca się stosowanie nawilżających kropli do oczu.
- Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane dotyczące oczu, lekarz może zalecić miejscowe stosowanie kropli do oczu zawierających steroidy.
- Ważne jest, aby postępować zgodnie z zaleceniami lekarza dotyczącymi stosowania kropli do oczu zawierających steroidy i odczekać co najmniej 15 minut po zastosowaniu kropli zawierających steroidy przed zastosowaniem nawilżających kropli do oczu.

Zmiany dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Lekarz dostosuje dawkę leku ELAHERE, jeśli u pacjentki wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ELAHERE

Ponieważ infuzję podaje lekarz lub wyspecjalizowana pielęgniarka, przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Jeśli pacjentka przypadkowo otrzyma zbyt dużą dawkę leku, lekarz podejmie odpowiednie środki oraz będzie monitorował jej stan i zapewni jej pomoc.

Pominięcie zastosowania leku ELAHERE

Jeżeli pacjentka nie zgłosi się na wizytę, powinna skontaktować się z lekarzem lub ośrodkiem, w którym otrzymuje leczenie, aby jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej wizyty. Aby leczenie było w pełni skuteczne, bardzo ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki, chyba że zaleci to lekarz.

Przerwanie stosowania leku ELAHERE

Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Lek ELAHERE zazwyczaj wymaga kilku cykli leczenia. Liczba podanych infuzji będzie zależała od reakcji nowotworu na leczenie. Dlatego należy kontynuować przyjmowanie leku ELAHERE, nawet jeśli nastąpi poprawa objawów i do czasu, aż lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania leku ELAHERE.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem tego leku.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence lub zwrócić się o pilną pomoc lekarską, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Problemy dotyczące oczu** (bardzo często – mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób): do objawów zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta należą: uszkodzenie rogówki – przezroczystej warstwy oka (keratopatia), zmętnienie soczewki oka (zaćma), niewyraźne widzenie, wrażliwość na światło (światłowstręt), ból oka i suchość oka.
- **Stan zapalny płuc** (bardzo często – mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób): do objawów zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta należą: trudności w oddychaniu, kaszel, małe stężenie tlenu powodujące dezorientację, niepokój, szybkie bicie serca, niebieskawa skóra lub blizny w płucach, które można wykryć na zdjęciu rentgenowskim.
- **Uszkodzenie nerwów w kończynach górnych i dolnych** (bardzo często – mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób): do zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta objawów uszkodzenia nerwów należą: uczucie kłucia, mrowienia lub pieczenia, ból spowodowany uszkodzeniem nerwów, osłabienie mięśni i nieprzyjemne, nieprawidłowe czucie dotyku, szczególnie w rękach i nogach.
- **Reakcje związane z infuzją, nadwrażliwość** (bardzo często – mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób): do zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta objawów reakcji związanych z infuzją należą: niskie ciśnienie krwi, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty, ból głowy, zawroty głowy, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, wysypka, zaczerwienienie, obrzęk twarzy lub wokół oczu, kichanie, swędzenie, ból mięśni lub ból stawów.

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence, jeśli u pacjenta występuje którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zakażenie układu moczowego – ZUM (zakażenie narządów zbierających i wydalających mocz)
- mała liczba czerwonych krwinek, co może powodować zmęczenie i bladość skóry (niedokrwistość)
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do krwawień i siniaków (małopłytkowość)
- utrata apetytu
- małe stężenie magnezu we krwi, objawiające się nudnościami, osłabieniem, drżeniami i skurczami mięśni lub nieregularnym biciem serca (hipomagnezemia)
- ból głowy
- wzdęcia brzucha (rozdęcie jamy brzusznej)
- ból brzucha
- biegunka
- zaparcie
- nudności
- wymioty
- ból stawów (artralgia)
- zmęczenie
- badania krwi wykazujące zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (ALAT) we krwi, co wskazuje na zaburzenia wątroby

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- mała liczba neutrofili – rodzaju białych krwinek zwalczających zakażenia (neutropenia)
- małe stężenie potasu we krwi, które może powodować osłabienie, skurcze mięśni, mrowienie i zaburzenia rytmu serca (hipokaliemia)
- odwodnienie
- trudności z zasypianiem i utrzymaniem snu oraz niska jakość snu (bezsenność)
- zaburzenia smaku (dysgeuzja)
- zawroty głowy
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- nagromadzenie płynu w jamie brzusznej (wodobrzusze)
- choroba, w której kwas żołądkowy cofa się do przełyku (choroba refluksowa przełyku)
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- niestrawność
- duże stężenie bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia), co może powodować żółtolenie skóry lub oczu
- świąd
- ból mięśni (mialgia)
- ból pleców
- ból ramion, dłoni, nóg i stóp
- kurcze mięśni
- badania krwi wykazujące zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) we krwi, co wskazuje na zaburzenia wątroby
- zmniejszenie masy ciała

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ELAHERE

Lek ELAHERE będzie przechowywany przez lekarza i farmaceutę w szpitalu lub ośrodku.

Poniższe informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiołki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiołki przechowywać w pozycji pionowej w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeżeli rozcieńczony roztwór do infuzji nie zostanie natychmiast zużyty, należy go przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C) nie dłużej niż 8 godzin (wliczając czas infuzji) lub w lodówce (2°C - 8°C) nie dłużej niż 24 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C) nie dłużej niż 8 godzin (wliczając czas infuzji).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór jest mętny lub zmienił barwę.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Farmaceuta szpitalny wyrzuci leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ELAHERE

- Substancją czynną leku jest mirwetuksymab sorawtanzyna.
- Pozostałe składniki to: kwas octowy lodowaty (E260), sodu octan (E262), sacharoza, polisorbat 20 (E432) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek ELAHERE i co zawiera opakowanie

Ten lek jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym roztworem. Lek dostarczany jest w szklanej fiołce z gumowym korkiem, aluminiowym wieczkiem i odrywającym, szafirowym kapslem.

Każde opakowanie zawiera jedną fiołkę.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Aby wysłuchać tej ulotki lub uzyskać egzemplarz <w alfabecie Braille'a>, <w wersji z dużą czcionką> lub <w formacie audio>, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

ELAHERE jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Należy stosować specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Przygotowanie

- Obliczyć dawkę (mg) (na podstawie skorygowanej należnej masy ciała (ang. *adjusted ideal body weight*, AIBW pacjentki), całkowitą objętość (ml) wymaganego roztworu i liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego ELAHERE. Do uzyskania pełnej dawki potrzebna będzie więcej niż jedna fiołka.
- Wyjąć fiołki z produktem leczniczym ELAHERE z lodówki i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej.
- Produkty lecznicze podawane pozajelitowo przed podaniem należy obejrzeć, czy nie zawierają cząstek stałych i czy nie zmieniły barwy, jeśli pozwala na to roztwór i opakowanie. Produkt leczniczy ELAHERE jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym roztworem.
- Produktu leczniczego nie należy stosować, jeśli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub występują w nim cząstki stałe.
- Delikatnie zamieszać fiołką i sprawdzić każdą fiołkę przed pobraniem obliczonej objętości dawki produktu leczniczego ELAHERE w celu dalszego rozcieńczenia. Nie wstrząsać fiołką.
- Zachowując zasady aseptyki, pobrać obliczoną objętość dawki produktu leczniczego ELAHERE w celu dalszego rozcieńczenia.
- Produkt leczniczy ELAHERE nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do podania pojedynczej dawki. Niewykorzystany roztwór pozostały w fiołce należy wyrzucić.

Rozcieńczanie

- Przed podaniem produktu leczniczego ELAHERE należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do końcowego stężenia od 1 mg/ml do 2 mg/ml.
- Produkt leczniczy ELAHERE nie jest kompatybilny z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Produktu leczniczego ELAHERE nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani płynami dożylnymi.
- Określić objętość 5% roztworu glukozy wymaganą do uzyskania końcowego stężenia rozcieńczonej substancji czynnej. Należy usunąć nadmiar 5% roztworu glukozy z napełnionego worka do infuzji dożylny lub dodać obliczoną objętość 5% roztworu glukozy do sterylnego,

pustego worka do infuzji dożylniej. Następnie dodać obliczoną objętość dawki produktu leczniczego ELAHERE do worka do infuzji dożylniej.

- Delikatnie wymieszać rozcieńczony roztwór, powoli odwracając worek kilka razy, aby zapewnić równomierne rozprowadzenie. Nie potrząsać ani nie mieszać.
- Po rozcieńczeniu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w zakresie od 1 mg/ml do 2 mg/ml przez 8 godzin w temperaturze 15°C – 25°C lub przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie przez 8 godzin w temperaturze 15°C – 25°C.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.
- Jeżeli rozcieńczony roztwór do infuzji nie zostanie natychmiast użyty, należy go przechowywać zgodnie z punktem 6.3 Charakterystyki Produktu Leczniczego. Jeżeli jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy poczekać, aż worek do infuzji dożylniej osiągnie temperaturę pokojową. Przechowywane w lodówce rozcieńczone roztwory do infuzji należy podać w ciągu 8 godzin (wliczając czas infuzji).
- Nie zamrażać przygotowanego roztworu do infuzji.

Podawanie

- Przed podaniem należy obejrzeć worek do infuzji produktu leczniczego ELAHERE pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień.
- Przed podaniem produktu leczniczego ELAHERE należy podać premedykację (patrz punkt 4.2).
- Produkt leczniczy ELAHERE należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylniej, stosując wbudowany filtr polieterosulfonowy (PES) o średnicy porów 0,2 lub 0,22 µm. Nie należy stosować membran filtracyjnych z żadnych innych materiałów.
- Należy unikać stosowania urządzeń do podawania zawierających ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP).
- Dawkę początkową należy podać w infuzji dożylniej z szybkością 1 mg/min. W przypadku dobrej tolerancji po 30 minutach przy szybkości 1 mg/min szybkość infuzji można zwiększyć do 3 mg/min. Jeśli po 30 minutach dawka 3 mg/min jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można zwiększyć do 5 mg/min.
- Jeżeli po poprzedniej dawce nie wystąpią żadne reakcje związane z infuzją, kolejne infuzje należy rozpocząć z maksymalną tolerowaną szybkością, którą można zwiększyć do maksymalnej szybkości wynoszącej 5 mg/min w zależności od tolerancji.
- Po podaniu infuzji przepłukać linię dożylną 5% roztworem glukozy, aby zapewnić podanie pełnej dawki. Do płukania nie należy stosować żadnych innych płynów dożylnych.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.