

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 sorawtanzyzny. Jedna fiolka zawiera 100 mg mirwetuksymabu sorawtanzyzny w 20 ml.

Mirwetuksymab sorawtanzyzna 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 sorawtanzyzna 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 pacjentów 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 pacjentów

Kwalifikujący się pacjenci powinni 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 dożylnej do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dawkowanie na podstawie AIBW zmniejsza zmienność ekspozycji u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

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

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

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

U pacjentów, 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 pacjentów wystąpią jakiegokolwiek nowe lub nasilające się objawy oczne. U pacjentów 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 pacjentów, 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 pacjentów, aby stosowali steroidowe krople do oczu w dniu infuzji i przez kolejne 7 dni każdego następnego cyklu produktu leczniczego ELAHERE (patrz tabela 3).
- Należy zalecić pacjentom, aby odczekali 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 pacjentów, aby stosowali nawilżające krople do oczu przez cały okres leczenia produktem leczniczym ELAHERE.

Modyfikacja dawki

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

U pacjentów, 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 pacjenta 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 pacjentów, którzy 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 pacjentów z nawracającym, zlewającym się zapaleniem rogówki/keratopatią pomimo najlepszego leczenia wspomagającego oraz u pacjentów 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. | <ul style="list-style-type: none"> 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. | <ul style="list-style-type: none"> Natychmiast przerwać infuzję i zastosować leczenie wspomagające. Należy zalecić pacjentowi 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 pacjentów

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).

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego ELAHERE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CLcr] od 30 do < 90 ml/min). Nie badano stosowania produktu leczniczego ELAHERE u pacjentów 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 pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego ELAHERE u pacjentów 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 pacjentów 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 dożyłnej 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 polietersulfonowy (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 pacjentów do lekarza okulisty na badanie okulistyczne.

Przed rozpoczęciem każdego cyklu należy zalecić pacjentowi, aby zgłaszał 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 pacjenta 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 pacjentów, 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 pacjentów 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 pacjenta, aby unikał stosowania soczewek kontaktowych podczas leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną, chyba że zaleci to fachowy pracownik medyczny.

Stan zapalny płuc

U pacjentów 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).

Pacjentów 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 pacjentów, 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 pacjentów ze stanem zapalnym płuc stopnia 3. lub 4. należy zakończyć podawanie mirwetuksymabu sorawtanzyny (patrz punkt 4.2). Pacjenci bezobjawowi 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).

Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów neuropatii, takich jak parestezje, uczucie mrowienia lub pieczenia, ból neuropatyczny, osłabienie mięśni lub zaburzenia czucia. U pacjentów 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 (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

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), pacjentów należy ściśle monitorować

pod kątem działań niepożądanych. Silne induktory CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, karbamazepina) mogą zmniejszać ekspozycję na nieskonjugowany 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 zajdą w ciążę lub planują ciążę. Pacjentki, które zajdą w ciążę, muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentek, które zajdą 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 pacjentów 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% pacjentów 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 pacjentów 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 związków 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 4: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych wszystkich stopni u pacjentów 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 czuciowo-ruchową, obwodową neuropatię czuciową i polineuropatię (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

² Termin grupowy „keratopatia” obejmuje torbiel rogówki, złogi rogówki, zaburzenia rogówki, mikrocysty 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% pacjentów z nabłonkowym rakiem jajnika leczonych mirwetuksymabem sorawtanzyną. U jedenastu procent (11%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane dotyczące oczu stopnia 3., a u <1% pacjentów 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 pacjentów, 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) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane dotyczące oczu stopnia ≥ 3 . (1 pacjent z pogorszeniem ostrości wzroku stopnia 3. i 1 pacjent z zaćmą stopnia 4.).

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

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 nieznannej 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane leczenie/antidotum w przypadku przedawkowania mirwetuksymabu sorawtanzyny. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentów 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 pacjentów 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 pacjentów z pierwotną chorobą oporną na związki platyny, pacjentów z wynikiem w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 oraz pacjentów z czynnymi lub przewlekłymi chorobami rogówki, chorobami oczu wymagającymi ciągłego leczenia, neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 . lub nieinfekcyjną śródmiąższową chorobą płuc/stanem zapalnym płuc.

Pacjentów 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.

Pierwszorzędowym 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 drugorzędowymi wskaźnikami skuteczności.

W sumie do badania zrandomizowano 453 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 29 do 88 lat), a pacjenci byli głównie rasy białej (66%; 12% rasy azjatyckiej). U większości pacjentów (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 pacjentów (47%) otrzymała wcześniej 3 terapie systemowe, 39% miało wcześniej 2 linie, a 14% pacjentów miało wcześniej 1 linię leczenia. Większość pacjentów 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% pacjentów i od 3 do 6 miesięcy u 58% pacjentów. U pięćdziesięciu pięciu procent (55%) pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0, a u 44% ECOG wynosił 1.

Analiza pierwszorzędowa wykazała statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS i OS u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej ELAHERE w porównaniu z pacjentami 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) | |

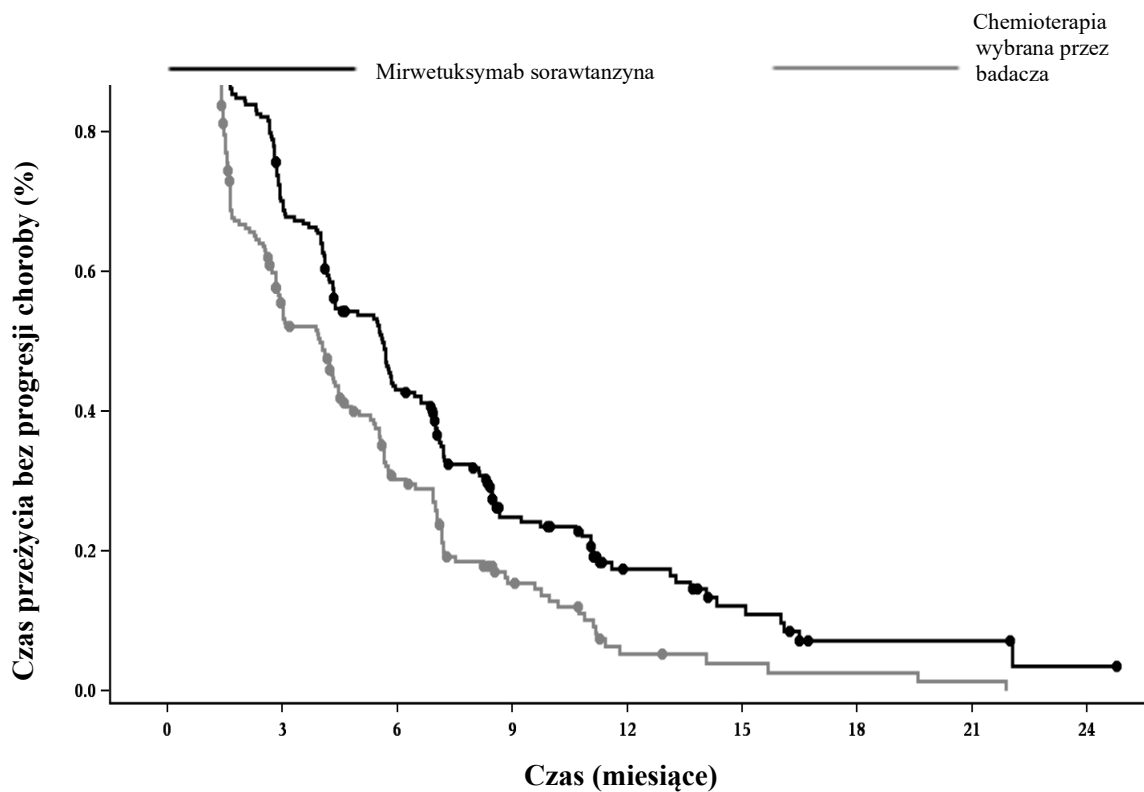
| Parametr skuteczności | ELAHERE N=227 | Chemioterapie wybrane przez badacza N=226 |
|--------------------------------------|----------------------|---|
| Wartość p | <0,0001 | |
| Całkowity czas przeżycia (OS) | | |
| Liczba zdarzeń (%) | 90 (39,6) | 114 (50,4) |
| Mediana, miesiące (95% CI) | 16,46 (14,46; 24,57) | 12,75 (10,91; 14,36) |
| 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).

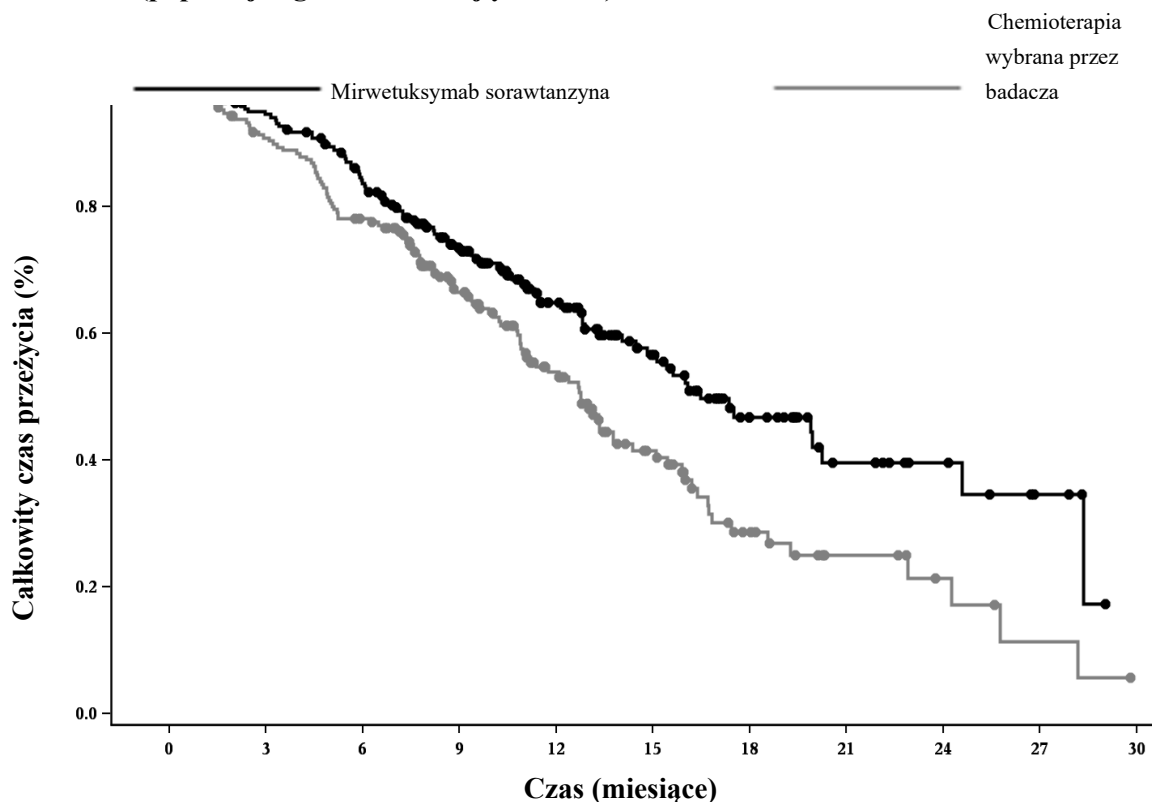
Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące oceniane przez badacza PFS (mediana obserwacji 11,2 miesiąca) i OS (mediana obserwacji 13,1 miesiąca) przedstawiono na rycinie 1 i rycinie 2.

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



| | Liczba pacjentów | | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------------|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| Mirwetuksymab 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 pacjentów | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| Mirvetuksymab sorawtanzyna | 227 | 204 | 175 | 128 | 82 | 53 | 28 | 15 | 9 | 4 | 0 |
| Chemioterapia wybrana przez badacza | 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 przeciwlekowe (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 pacjentom mirvetuksymabu 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 pacjentom 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% AUC mirwetuksymabu sorawtanzyny.

Eliminacja

Średni (±SD) całkowity klirens osoczowy mirwetuksymabu sorawtanzyny wyniósł 18,9 (±9,8) ml/godzinę. Średni okres półtrwania w fazie końcowej mirwetuksymabu sorawtanzyny po podaniu pierwszej dawki wyniósł 4,9 dnia. Dla nieskoniugowanego DM4 średni (±SD) całkowity klirens osoczowy wyniósł 14,5 (±4,5) l/godzinę, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wyniósł 2,8 dnia. Dla S-metylo-DM4 średni (±SD) całkowity klirens osoczowy wyniósł 5,3 (±3,4) l/godzinę, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wyniósł 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 pacjentów

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 pacjentów 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) pacjenta), 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. Każda fiolka zawiera nadmiar, który umożliwia pobranie oznaczonej objętości.
- 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 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu 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 dożylny.

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: 14 listopada 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2025

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