

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ELAHERE 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 5 mg mirvetuximabu soravtansinu.  
Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg mirvetuximabu soravtansinu ve 20 ml.

Mirvetuximab soravtansin je konjugát protilátky a léčiva (*antibody-drug conjugate*, ADC) zacílený na folátový receptor alfa (FR $\alpha$ ). ADC se skládá z monoklonální protilátky anti-FR $\alpha$  podtypu IgG1 produkované pomocí technologie rekombinantní DNA v buňkách ovarií křečička čínského a připojené pomocí štěpitelného linkeru (4-(2-pyridinyldithio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl) ester kyseliny máselné) k maytansinoidu DM4, což je antitubulinové agens. Mirvetuximab soravtansin obsahuje v průměru 3,4 molekuly DM4 navázané na protilátku anti-FR $\alpha$ .

### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,11 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ELAHERE je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientek s high grade serózním epiteliálním karcinomem ovaria, tubárním karcinomem nebo primárním karcinomem peritonea s pozitivitou folátového receptoru alfa (FR $\alpha$ ) a rezistencí k léčbě na bázi platiny, které podstoupily jeden až tři předchozí režimy systémové léčby (viz bod 4.2).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku ELAHERE musí být zahájeno a prováděno pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků.

### Výběr pacientek

Způsobilé pacientky mají mít stav FR $\alpha$  v nádoru definovaný jako  $\geq 75$  % životaschopných nádorových buněk s prokázaným středně silným (2+) a/nebo silným (3+) barvením membrány pomocí imunohistochemie (*immunohistochemistry*, IHC) hodnocené pomocí *in vitro* diagnostického (*in vitro diagnostic*, IVD) zdravotnického prostředku s označením CE s odpovídajícím účelem použití. Pokud IVD test s označením CE není k dispozici, je možné použít jiný validovaný test.

## Dávkování

Doporučená dávka přípravku ELAHERE je 6 mg/kg upravené ideální tělesné hmotnosti (*adjusted ideal body weight*, AIBW) podávaná jednou za 3 týdny (21denní cyklus) formou intravenózní infuze až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Dávkování na základě AIBW snižuje variabilitu expozice u pacientek s podváhou nebo nadváhou.

Celková dávka přípravku ELAHERE se vypočítá na základě AIBW každé pacientky podle následujícího vzorce:

$$\text{IBW (ideální tělesná hmotnost [kg]) u žen} = 0,9 * \text{výška [cm]} - 92$$

$$\text{AIBW} = \text{IBW [kg]} + 0,4 * (\text{aktuální tělesná hmotnost [kg]} - \text{IBW})$$

Například v případě pacientky s výškou 165 cm a tělesnou hmotností 80 kg

Spočítejte nejdříve IBW:	$\text{IBW} = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Poté spočítejte AIBW:	$\text{AIBW} = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

## Premedikace

Premedikace pro případ reakcí souvisejících s infuzí (infusion related reactions, IRR), nauzey a zvracení

Před každou infuzí přípravku ELAHERE má být podána premedikace dle tabulky 1, aby se snížily výskyt a závažnost IRR, nauzey a zvracení.

**Tabulka 1 Premedikace před každou infuzí přípravku ELAHERE**

Premedikace	Cesta podání	Příklady (nebo ekvivalent)	Čas podání před infuzí přípravku ELAHERE
Kortikosteroid	intravenózní	dexamethason 10 mg	alespoň 30 minut před podáním
Antihistaminikum	perorální nebo intravenózní	difenhydramin 25 mg až 50 mg	
Antipyretikum	perorální nebo intravenózní	paracetamol 325 mg až 650 mg	
Antiemetikum	perorální nebo intravenózní	antagonista serotoninových 5-HT <sub>3</sub> receptorů nebo vhodná alternativa	před každou dávkou a po podání jiné premedikace

U pacientek s nauzeou a/nebo zvracením lze podle potřeby zvážit podání dalších antiemetik.

U pacientek, u nichž se vyskytne IRR  $\geq 2$ . stupně, je nutné zvážit dodatečnou premedikaci dexamethasonem v dávce 8 mg dvakrát denně (nebo ekvivalent) den před podáním přípravku ELAHERE.

## Oční vyšetření a premedikace

Oční vyšetření: Před zahájením léčby přípravkem ELAHERE a před podáním další dávky v případě, že se u pacientky objeví nové nebo zhoršující se příznaky onemocnění očí, je třeba provést oční vyšetření včetně vyšetření zrakové ostrosti a vyšetření na šterbinové lampě. U pacientek s očními nežádoucími účinky  $\geq 2$ . stupně je nutné provádět další oční vyšetření minimálně každý druhý cyklus a podle klinické indikace až do jejich vymizení nebo návratu do výchozího stavu.

**Lokální oční steroidy:** U pacientek, u nichž byly při vyšetření na štěrbinové lampě zjištěny známky nežádoucích účinků na rohovce (keratopatie)  $\geq 2$ . stupně, se pro následující cykly léčby přípravkem ELAHERE doporučuje sekundární profylaxe lokálními očními steroidy, pokud oční lékař pacientky nerozhodne, že rizika takové léčby převažují nad jejími přínosy.

- Pacientky mají být poučeny, aby v den infuze přípravku ELAHERE a v následujících 7 dnech každého cyklu používaly oční kapky obsahující steroidy (viz tabulka 3).
- Pacientky mají být upozorněny, aby po podání očního lokálního steroidu před podáním lubrikačních očních kapek vyčkaly alespoň 15 minut.

Během léčby očními lokálními steroidy je nutné pravidelně měřit nitrooční tlak a provádět vyšetření štěrbinovou lampou.

**Lubrikační oční kapky:** Doporučuje se poučit pacientky, aby po celou dobu léčby přípravkem ELAHERE používaly lubrikační oční kapky.

### Úpravy dávků

Před zahájením každého cyklu je nutné pacientku upozornit, aby ošetřujícímu lékaři nebo kvalifikované osobě hlásila jakékoli nové nebo zhoršující se příznaky.

Pacientky, u nichž se objeví nové nebo zhoršující se oční příznaky, mají před podáním dávky podstoupit oční vyšetření. Ošetřující lékař má před podáním dávky zkontrolovat zprávu z očního vyšetření pacientky a určit dávku přípravku ELAHERE podle závažnosti nálezu na více postiženém oku.

Tabulky 2 a 3 uvádějí snížení dávek a úpravy v případě nežádoucích účinků. Je třeba zachovávat schéma podávání v třítydenních intervalech mezi jednotlivými dávkami.

**Tabulka 2 Schéma snižování dávků**

	Úroveň dávků přípravku ELAHERE
Úvodní dávka	6 mg/kg AIBW
První snížení dávky	5 mg/kg AIBW
Druhé snížení dávky	4 mg/kg AIBW*

\* U pacientek, které netolerují dávku 4 mg/kg AIBW, má být léčba trvale ukončena.

**Tabulka 3 Úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům**

Nežádoucí účinek	Závažnost nežádoucího účinku*	Úprava dávky
<b>Keratitida/keratopatie</b> (viz body 4.4 a 4.8)	Nekonfluentní superficiální keratitida/keratopatie	Sledovat
	Konfluentní superficiální keratitida/keratopatie, epiteliální defekt rohovky nebo ztráta nejlepší korigované zrakové ostrosti o 3 řádky nebo více	Pozastavit podávání přípravku, dokud nedojde ke zlepšení na nekonfluentní superficiální keratitidu/keratopatii nebo zmírnění stavu či vymizení příznaků, poté ponechat stejnou úroveň dávky. Zvážit snížení dávky u pacientek s recidivující konfluentní keratitidou/keratopatií navzdory nejlepší podpůrné péči nebo u pacientek s oční toxicitou trvající déle než 14 dní.
	Vřed na rohovce nebo stromální opacita nebo nejlepší korigovaná zraková ostrost do dálky 6/60 nebo horší	Pozastavit podávání přípravku, dokud nedojde ke zlepšení na nekonfluentní superficiální keratitidu/keratopatii nebo zmírnění stavu či vymizení příznaků, poté snížit o jednu úroveň dávky.

Nežádoucí účinek	Závažnost nežádoucího účinku*	Úprava dávky
	Perforace rohovky	Trvale ukončit léčbu
<b>Pneumonitida</b> (viz body 4.4 a 4.8)	1. stupeň	Sledovat
	2. stupeň	Pozastavit podávání přípravku do dosažení 1. nebo nižšího stupně, poté ponechat stejnou úroveň dávky nebo zvážit snížení dávky, pokud se opakuje, trvá déle než 28 dní nebo podle uvážení lékaře.
	3. nebo 4. stupeň	Trvale ukončit léčbu
<b>Periferní neuropatie</b> (viz body 4.4 a 4.8)	2. stupeň	Pozastavit podávání přípravku do dosažení 1. nebo nižšího stupně, poté snížit o jednu úroveň dávky.
	3. nebo 4. stupeň	Trvale ukončit léčbu
<b>Reakce související s infuzí / hypersenzitivita</b> (viz body 4.4 a 4.8)	1. stupeň	Zachovat rychlost infuze
	2. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přerušit infuzi a podat podpůrnou léčbu.</li> <li>• Po odeznění příznaků pokračovat v infuzi rychlostí 50 % předchozí rychlosti, a pokud se neobjeví další příznaky, zvyšovat rychlost podle potřeby až do ukončení infuze.</li> <li>• V dalších cyklech podávat doplňkovou premedikaci dexamethasonem v dávce 8 mg (nebo místním ekvivalentem) perorálně dvakrát denně den před infuzí.</li> </ul>
	3. nebo 4. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okamžitě přerušit infuzi a podat podpůrnou léčbu.</li> <li>• Doporučit pacientce, aby vyhledala urgentní ošetření a neprodleně informovala svého lékaře, pokud se příznaky související s infuzí opakují i po propuštění z místa podání infuze.</li> <li>• Trvale ukončit léčbu</li> </ul>
<b>Hematologické</b> (viz bod 4.8.)	3. nebo 4. stupeň	Pozastavit podávání přípravku do dosažení 1. nebo nižšího stupně, poté obnovit podávání o jednu úroveň dávky níž.
<b>Další nežádoucí účinky</b> (viz bod 4.8.)	3. stupeň	Pozastavit podávání přípravku do dosažení 1. nebo nižšího stupně, poté obnovit podávání o jednu úroveň dávky níž.
	4. stupeň	Trvale ukončit léčbu

\*: Pokud není uvedeno jinak, používají se Všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verze 5.0.

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Použití přípravku ELAHERE k léčbě epitelálního karcinomu ovaria, tubárního karcinomu nebo primárního karcinomu peritonea u pediatrické populace není relevantní (viz bod 5.1).

#### *Starší osoby*

U pacientek ve věku  $\geq 65$  let se nedoporučuje žádná úprava dávky přípravku ELAHERE (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [ $Cl_{cr}$ ] 30 až < 90 ml/min) se nedoporučuje žádná úprava dávky přípravku ELAHERE. Přípravek ELAHERE nebyl hodnocen u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{cr}$  15 až < 30 ml/min) nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin a případnou potřebu úpravy dávky u těchto pacientek nelze určit (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientek s lehkou poruchou funkce jater (celková hladina bilirubinu  $\leq$  horní hranice normálních hodnot [*upper limit of normal*, ULN] a hladina aspartátaminotransferázy [*aspartate aminotransferase*, AST] > ULN nebo celková hladina bilirubinu > 1 až 1,5násobek ULN a jakákoli hladina AST) se nedoporučuje žádná úprava dávky přípravku ELAHERE (viz bod 5.2).

Použití přípravku ELAHERE je třeba se vyhnout u pacientek se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (hladiny celkového bilirubinu > 1,5 ULN s jakoukoli hladinou AST).

### Způsob podání

Přípravek ELAHERE je určen k intravenózní infuzi rychlostí 1 mg/min. Pokud je dobře tolerován po 30 minutách, lze rychlost infuze zvýšit na 3 mg/min. Pokud je dobře tolerován po 30 minutách při dávce 3 mg/min, lze rychlost infuze zvýšit na 5 mg/min.

Inkompatibility viz bod 6.2.

Přípravek ELAHERE je nutné pro podání formou intravenózní infuze ředit 5% roztokem glukózy. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Přípravek ELAHERE musí být podáván pouze jako intravenózní infuze s použitím 0,2 $\mu$ m nebo 0,22 $\mu$ m polyethersulfonového (*polyethersulfone*, PES) in-line filtru (viz bod 6.6, Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním).

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Tento léčivý přípravek obsahuje cytotoxickou složku, která je kovalentně navázána na monoklonální protilátku (viz bod 6.6, Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Oční poruchy

Mirvetuximab soravtansin může způsobit závažné oční nežádoucí účinky, včetně postižení zraku (převážně rozmazané vidění), keratopatie (onemocnění rohovky), suchého oka, fotofobie a bolesti očí (viz body 4.7 a 4.8).

Pacientky mají být před zahájením léčby mirvetuximabem soravtansinem odeslány na vyšetření k očnímu lékaři.

Před zahájením každého cyklu má být pacientka upozorněna, aby ošetřujícím lékařem nebo kvalifikované osobě hlásila jakékoli nové nebo zhoršující se oční příznaky.

Pokud se objeví oční příznaky, je nutno provést oční vyšetření, přezkoumat oftalmologickou zprávu pacientky a na základě závažnosti nálezu upravit dávku mirvetuximabu soravtansinu (viz bod 4.2).

Během léčby mirvetuximabem soravtansinem se doporučuje používat lubrikační oční kapky. U pacientek, u nichž se objeví nežádoucí účinky na rohovce  $\geq 2$ . stupně, se pro následující cykly léčby mirvetuximabem soravtansinem doporučuje použití lokálních očních steroidů (viz bod 4.2).

Lékař má pacientky sledovat z hlediska oční toxicity a na základě závažnosti a přetrvávání očních nežádoucích účinků léčbu mirvetuximabem soravtansinem pozastavit, nebo snížit dávku, nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Pacientkám má být doporučeno, aby během léčby mirvetuximabem soravtansinem nepoužívaly kontaktní čočky, pokud jim to nedoporučí lékař.

### Pneumonitida

U pacientek léčených mirvetuximabem soravtansinem se může vyskytnout závažný, život ohrožující nebo fatální intersticiální plicní proces (*interstitial lung disease, ILD*), včetně pneumonitidy (viz bod 4.8).

Pacientky mají být sledovány z hlediska plicních známek a příznaků pneumonitidy, které mohou zahrnovat hypoxii, kašel, dyspnoe nebo intersticiální infiltráty na výsledcích radiologických vyšetření. Infekční, nádorové a jiné příčiny těchto příznaků mají být vyloučeny vhodnými vyšetřeními.

Léčba mirvetuximabem soravtansinem má být u pacientek, u nichž se objeví přetrvávající nebo recidivující pneumonitida 2. stupně, přerušena, dokud příznaky neustoupí na  $\leq 1$ . stupeň, a je třeba zvážit snížení dávky. Podávání mirvetuximabu soravtansinu musí být trvale ukončeno u všech pacientek s pneumonitidou 3. nebo 4. stupně (viz bod 4.2). Pacientky, které jsou asymptomatické, mohou pokračovat v léčbě mirvetuximabem soravtansinem za pečlivého monitorování.

### Periferní neuropatie

Při podávání mirvetuximabu soravtansinu se vyskytla periferní neuropatie, včetně reakcí  $\geq 3$ . stupně (viz bod 4.8).

Pacientky mají být monitorovány z hlediska známek a příznaků neuropatie, jako je parestézie, brnění nebo pocit pálení, neuropatická bolest, svalová slabost nebo dysestézie. U pacientek s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií má být podávání mirvetuximabu soravtansinu přerušeno, nebo je třeba snížit dávku, nebo má být léčba trvale ukončena v závislosti na závažnosti periferní neuropatie (viz bod 4.2).

### Embryofetální toxicita

Na základě mechanismu účinku může mirvetuximab soravtansin při podání těhotné pacientce způsobit poškození embrya a plodu, protože obsahuje genotoxickou sloučeninu (DM4) a ovlivňuje aktivně se dělící buňky.

Pacientky ve fertilním věku mají během léčby mirvetuximabem soravtansinem, a po dobu 7 měsíců po poslední dávce, používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,11 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Klinické studie lékových interakcí s přípravkem ELAHERE nebyly provedeny.

DM4 je substrátem CYP3A4. Souběžné používání přípravku ELAHERE se silnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit expozici nekonjugovanému DM4 (viz bod 5.2), což může zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku ELAHERE (viz bod 4.8). Pokud se nelze vyhnout souběžnému použití se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ceritinibem, klarithromycinem, kobicistatem, idelalisibem, itraconazolem, ketokonazolem, nefazodonem, posakonazolem, ritonavirem, telithromycinem, vorikonazolem), je třeba pacientky pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků. Silné induktory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin) mohou snížit expozici nekonjugovanému DM4.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Před zahájením léčby mirvetuximabem soravtansinem je nutné u pacientek ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné.

Pacientky ve fertilním věku mají během léčby mirvetuximabem soravtansinem, a po dobu 7 měsíců po poslední dávce, používat účinnou antikoncepci.

#### Těhotenství

Na základě mechanismu účinku může mirvetuximab soravtansin při podání těhotné pacientce způsobit poškození embrya a plodu, protože obsahuje genotoxickou sloučeninu (DM4) a ovlivňuje aktivně se dělící buňky (viz body 5.1 a 5.3). Je známo, že lidský imunoglobulin G (IgG) prochází placentární bariérou, mirvetuximab soravtansin proto může přecházet z těhotné pacientky na vyvíjející se plod. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití mirvetuximabu soravtansinu u těhotných pacientek, které by umožnily informovat o riziku spojeném s používáním léku. Studie reprodukční nebo vývojové toxicity na zvířatech nebyly s mirvetuximabem soravtansinem provedeny.

Podávání přípravku ELAHERE těhotným pacientkám se nedoporučuje a pacientky mají být informovány o možných rizicích pro plod, pokud otěhotní nebo chtějí otěhotnět. Pacientky, které otěhotní, musí neprodleně kontaktovat svého lékaře. Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem ELAHERE nebo během 7 měsíců po poslední dávce, doporučuje se pečlivé monitorování.

#### Kojení

Není známo, zda se mirvetuximab soravtansin / metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit, protože je známo, že lidský imunoglobulin G (IgG) přechází do mateřského mléka. Kojení má být v období používání přípravku ELAHERE a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno.

#### Fertilita

Studie fertility s mirvetuximabem soravtansinem ani s DM4 nebyly provedeny. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku ELAHERE na fertilitu u člověka. Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku přípravku ELAHERE vede k narušení mikrotubulů a odumírání rychle se dělících buněk, existuje možnost, že lék bude mít vliv na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ELAHERE má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u pacientek během léčby mirvetuximabem soravtansinem vyskytnou poruchy zraku, periferní neuropatie, únava nebo závratě, je třeba je poučit, aby neřídily a nepoužívaly stroje, dokud se nepotvrdí úplné vymizení příznaků.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejčastějšími nežádoucími účinky mirvetuximabu soravtansinu byly rozmazané vidění (43 %), nauzea (41 %), průjem (39 %), únava (35 %), bolest břicha (30 %), keratopatie (29 %), suché oko (27 %), zácpa (26 %), zvracení (23 %), snížená chuť k jídlu (22 %), periferní neuropatie (20 %), bolest hlavy (19 %), astenie (18 %), zvýšení hladiny AST (16 %) a artralgie (16 %).

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly pneumonitida (4 %), obstrukce tenkého střeva (3 %), střevní obstrukce (3 %), pleurální výpotek (2 %), bolest břicha (2 %), dehydratace (1 %), zácpa (1 %), nauzea (1 %), ascites (1 %) a trombocytopenie (< 1 %).

Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly ke snížení nebo odložení dávky, byly rozmazané vidění (17 %), keratopatie (10 %), suché oko (5 %), neutropenie (5 %), keratitida (4 %), katarakta (3 %), snížená zraková ostrost (3 %), trombocytopenie (3 %), periferní neuropatie (3 %) a pneumonitida (3 %).

K trvalému přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 12 % pacientek, kterým byl podáván mirvetuximab soravtansin, nejčastěji se jednalo o gastrointestinální poruchy (4 %), respirační, hrudní a mediastinální poruchy (4 %), poruchy krve a lymfatického systému (1 %), poruchy nervového systému (1 %) a poruchy oka (1 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na souhrnných údajích ze 4 klinických studií, které zahrnovaly 682 pacientek s epiteliálním karcinomem ovaria, tubárním karcinomem nebo primárním karcinomem peritonea (souhrnně označovaných jako epiteliální karcinom ovaria (*Epithelial Ovarian Cancer*, EOC)) léčených mirvetuximabem soravtansinem v dávce 6 mg/kg AIBW podávaným jednou za 3 týdny. Medián délky léčby mirvetuximabem soravtansinem byl 19,1 týdne (rozmezí: 3 až 132 týdnů).

Frekvence nežádoucích účinků z klinických studií jsou založeny na frekvencích nežádoucích účinků vyvolaných v souvislosti s jakoukoli příčinou, u nichž je po důkladném posouzení příčinná souvislost mezi léčivým přípravkem a nežádoucím účinkem přinejmenším přiměřeně pravděpodobná.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti, pokud je to relevantní.

**Tabulka 4 Tabulkový seznam nežádoucích účinků všech stupňů u pacientek léčených mirvetuximabem soravtansinem v klinických studiích**

Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvencí	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie, trombocytopenie
	Časté	Neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypomagnesemie
	Časté	Hypokalemie, dehydratace

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Kategorie frekvencí</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní neuropatie <sup>1</sup> , bolest hlavy
	Časté	Dysgeuzie, závrať
Poruchy oka	Velmi časté	Keratopatie <sup>2</sup> , katarakta <sup>3</sup> , epizoda rozmazaného vidění <sup>4</sup> , fotofobie, bolest oka, suché oko <sup>5</sup>
	Časté	Oční diskomfort <sup>6</sup>
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Pneumonitida <sup>7</sup> , dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, bolest břicha <sup>8</sup> , zácpa, břišní distenze, zvracení, nauzea
	Časté	Ascites, gastroezofageální reflux, stomatitida, dyspepsie
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie
	Časté	Myalgie, bolest zad, bolest končetin, svalové křeče
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
	Časté	Pyrexie
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy
	Časté	Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, snížení tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Reakce související s infuzí / hypersenzitivita <sup>9</sup>

<sup>1</sup> Sdružený termín periferní neuropatie zahrnuje hypestezii, periferní neuropatii, neurotoxicitu, parestezii, periferní motorickou neuropatii, periferní senzomotorickou neuropatii, periferní senzickou neuropatii a polyneuropatii (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

<sup>2</sup> Sdružený termín keratopatie zahrnuje cystu na rohovce, ložiska na rohovce, poruchu rohovky, mikrocysty rohovkového epitelu, defekt rohovkového epitelu, erozi rohovky, opacita rohovky, pigmentaci rohovky, keratitidu, intersticiální keratitidu, keratopatii, nedostatek limbálních kmenových buněk a bodovou keratitidu (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

<sup>3</sup> Sdružený termín katarakta zahrnuje kataraktu, kortikální kataraktu a nukleární kataraktu (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

<sup>4</sup> Sdružený termín „rozmazané vidění“ zahrnuje poruchu akomodace, diplopii, hypermetropii, presbyopii, poruchu refrakce, rozmazané vidění, poruchu vidění, sníženou zrakovou ostrost a sklivcové zákalky (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

<sup>5</sup> Sdružený termín suché oko zahrnuje suché oko a snížené slzení (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

<sup>6</sup> Sdružený termín oční diskomfort zahrnuje podráždění očí, svědění očí, pocit cizího tělesa v oku a oční diskomfort (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

<sup>7</sup> Sdružený termín pneumonitida zahrnuje intersticiální plicní proces, organizující se pneumonii, pneumonitidu, plicní fibrózu a respirační selhání (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

<sup>8</sup> Sdružený termín bolest břicha zahrnuje břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní části břicha a bolest horní části břicha.

<sup>9</sup> Sdružený termín reakce související s infuzí / hypersenzitivita zahrnuje standardní MedDRA termíny hypersenzitivita (zúžený termín) a zarudnutí, erytém, erytém očního víčka.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Oční poruchy*

Oční nežádoucí účinky (sdružené termíny) se vyskytly u 59 % patientek s EOC léčených mirvetuximabem soravtansinem. U jedenácti procent (11 %) patientek se vyskytly oční nežádoucí účinky 3. stupně a u < 1 % patientek se vyskytly příhody 4. stupně. Nejčastějšími očními nežádoucími účinky  $\geq 3$ . stupně byly rozmazané vidění a keratopatie (obojí 5 %, sdružené termíny) a katarakta (4 %).

Medián doby do výskytu prvního očního nežádoucího účinku byl 5,1 týdne (rozmezí: 0,1 až 68,6). U 53 % patientek, u nichž se vyskytly oční příhody, došlo k úplnému vymizení (stupeň 0) a u 38 % k částečnému zlepšení (definovanému jako snížení závažnosti o jeden nebo více stupňů oproti nejhoršímu dosaženému stupni). Při poslední kontrole se u 0,3 % (2/682) patientek vyskytly oční nežádoucí účinky  $\geq 3$ . stupně (u 1 pacientky snížení zrakové ostrosti 3. stupně a u 1 pacientky katarakta 4. stupně).

Oční nežádoucí účinky vedly k odložení dávky u 24 % patientek a ke snížení dávky u 15 % patientek. Oční nežádoucí účinky vedly k trvalému ukončení léčby mirvetuximabem soravtansinem u 1 % patientek.

### *Pneumonitida*

Pneumonitida (sdružený termín) se vyskytla u 10 % patientek s EOC léčených mirvetuximabem soravtansinem, včetně 0,9 % (6/682) patientek s příhodami 3. stupně a 0,2 % (1/682) patientek s příhodami 4. stupně. Dvě pacientky (0,3 %) zemřely v důsledku respiračního selhání. Jedna pacientka (0,2 %) zemřela v důsledku respiračního selhání v souvislosti s pneumonitidou 1. stupně a plicními metastázami potvrzenými při pitvě. Jedna pacientka (0,2 %) zemřela v důsledku respiračního selhání neznámé etiologie bez souběžné pneumonitidy.

Medián doby do nástupu pneumonitidy byl 18,1 týdne (rozmezí 1,6 až 97,0). Pneumonitida měla u 3 % patientek za následek zpoždění dávky mirvetuximabu soravtansinu, snížení dávky v 1 % a trvalé ukončení podávání přípravku u 3 % patientek.

### *Periferní neuropatie*

Periferní neuropatie (sdružené termíny) se vyskytla u 36 % patientek s EOC léčených mirvetuximabem soravtansinem v klinických studiích; u 3 % patientek se vyskytla periferní neuropatie 3. stupně.

Medián doby do nástupu periferní neuropatie byl 5,9 týdne (rozmezí 0,1 až 126,7). Periferní neuropatie měla u 2 % patientek za následek zpoždění dávky mirvetuximabu soravtansinu, snížení dávky ve 4 % a trvalé ukončení podávání přípravku u 0,7 % patientek.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Pro případ předávkování mirvetuximabem soravtansinem není známa žádná léčba/antidotum. V případě předávkování mají být pacientky pečlivě sledovány, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a má být zahájena vhodná symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčba, monoklonální protilátka a konjugáty protilátka-léčivo, jiné monoklonální protilátka a konjugáty protilátka-léčivo. ATC kód: L01FX26

#### Mechanismus účinku

Mirvetuximab soravtansin je konjugát protilátka-léčivo. Protilátka je upravený IgG1 zacílený na folátový receptor alfa (FR $\alpha$ ). Úlohou protilátkové části je vazba na FR $\alpha$  exprimovaný na povrchu buněk karcinomu ovaria. DM4 je inhibitor mikrotubulů navázaný na protilátku prostřednictvím štěpitelného linkeru. Po vazbě na FR $\alpha$  dochází k internalizaci mirvetuximabu soravtansinu a následnému intracelulárnímu uvolnění DM4 proteolytickým štěpením. DM4 narušuje mikrotubulární síť v buňce, což vede k zastavení buněčného cyklu a apoptotické smrti buňky.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Elektrofyzologie srdce*

Při schválené doporučené dávce nezpůsobil mirvetuximab soravtansin na základě výsledků analýzy koncentrace-QTc průměrné prodloužení intervalu QTc o > 10 msec.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Studie IMGN853-0416 (MIRASOL)*

Účinnost a bezpečnost mirvetuximabu soravtansinu byly hodnoceny ve studii IMGN853-0416, multicentrické, otevřené, aktivně kontrolované, randomizované, dvouramenné studii fáze 3, do které byly zařazeny pacientky s pokročilým high grade serózním epiteliálním karcinomem ovaria, primárním karcinomem peritonea nebo tubárním karcinomem rezistentním k léčbě na bázi platiny, jejichž nádory (včetně archivní tkáně) byly FR $\alpha$  pozitivní podle FOLR1 (FOLR1-2.1) testu RxDx ( $\geq 75$  % životaschopných nádorových buněk se střední (2) a/nebo silnou (3) intenzitou membránového barvení pomocí imunohistochemie (IHC)).

Onemocnění rezistentní k léčbě na bázi platiny bylo definováno jako EOC, který recidivoval do 6 měsíců od poslední dávky platiny.

Ze studie byly vyloučeny pacientky s onemocněním primárně refrakterním k léčbě na bázi platiny, pacientky s ECOG  $\geq 2$  a pacientky s aktivními nebo chronickými poruchami rohovky, očními chorobami vyžadujícími trvalou léčbu, periferní neuropatií stupně  $\geq 2$  nebo neinfekční ILD/pneumonitidou.

Pacientky byly randomizovány v poměru 1:1 k podávání buď přípravku ELAHERE v dávce 6 mg/kg AIBW intravenózně (n=227) v 1. den každého třítydenního cyklu, nebo jedné z následujících chemoterapií (n=226) podle rozhodnutí zkoušejícího před randomizací:

- Paklitaxel (Pac) v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> podávaný jednou týdně v průběhu 4týdenního cyklu,
- Pegylovaný liposomální doxorubicin (*pegylated liposomal doxorubicin*, PLD) v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> podávaný každé 4 týdny,

- Topotekan (Topo) v dávce 4 mg/m<sup>2</sup> podávaný 1., 8. a 15. den každé 4 týdny nebo 5 po sobě jdoucích dnů v dávce 1,25 mg/m<sup>2</sup> 1. až 5. den každého 21denního cyklu.

Randomizace byla stratifikována podle počtu předchozích linií léčby (1 vs. 2 vs. 3) a podle chemoterapie dle volby zkoušejícího (*Investigator's Choice Chemotherapy*, IC Chemo) (Pac vs. PLD vs. Topo). Léčba byla podávána až do progresse onemocnění, úmrtí, odvolání souhlasu nebo nepřijatelné toxicity.

Primárním parametrem účinnosti bylo přežití bez progresse (*progression free survival*, PFS) na základě hodnocení zkoušejícího podle kritérií RECIST 1.1. Klíčovými sekundárními parametry účinnosti byly objektivní míra odpovědi (*objective response rate*, ORR) a celkové přežití (*overall survival*, OS).

Celkově bylo randomizováno 453 pacientek. Medián věku byl 63 let (rozmezí: 29 až 88 let) a pacientky byly převážně bělošky (66 %; 12 % byly Asijky). Většina pacientek (80 %) měla karcinom ovaria epitelálního původu; 11 % tubární karcinom; 8 % primární karcinom peritonea; všechny (100 %) měly nálezy serózní histologie vysokého stupně. Přibližně polovina pacientek (47 %) podstoupila 3 předchozí systémové terapie, 39 % podstoupilo 2 předchozí linie a 14 % pacientek 1 předchozí linii. Většině pacientek byl v minulosti podáván inhibitor poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) (55 %) a bevacizumab (62 %). Interval bez platiny po poslední linii léčby byl ≤ 3 měsíce u 41 % pacientek a 3 až 6 měsíců u 58 % pacientek. Padesát pět procent (55 %) pacientek mělo výkonnostní stav ECOG 0 a 44 % ECOG 1.

Primární analýza prokázala statisticky významné zlepšení PFS a OS u pacientek randomizovaných k léčbě přípravkem ELAHERE ve srovnání s chemoterapií IC.

Tabulka 5 shrnuje výsledky účinnosti studie IMGN853-0416 (MIRASOL).

**Tabulka 5 Výsledky účinnosti studie IMGN853-0416**

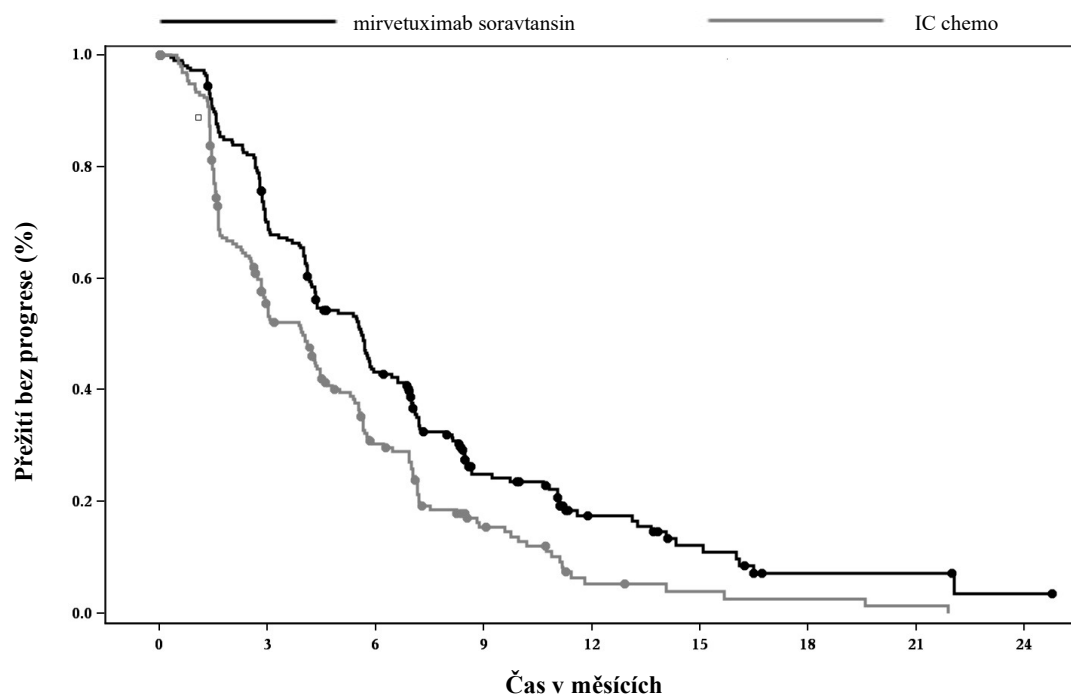
Parametr účinnosti	přípravek ELAHERE n=227	chemoterapie IC n=226
<b>Přežití bez progresse (PFS) podle hodnocení zkoušejícího</b>		
Počet událostí (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Medián, měsíce (95% IS)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Poměr rizik (95% IS)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-hodnota	< 0,0001	
<b>Celkové přežití (OS)</b>		
Počet událostí (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Medián, měsíce (95% IS)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Poměr rizik (95% IS)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-hodnota	0,0046*	

Datum ukončení sběru údajů 6. března 2023.

\*: předem stanovená hranice účinnosti = 0,01313, dvoustranná (upraveno podle pozorovaného počtu úmrtí 204).

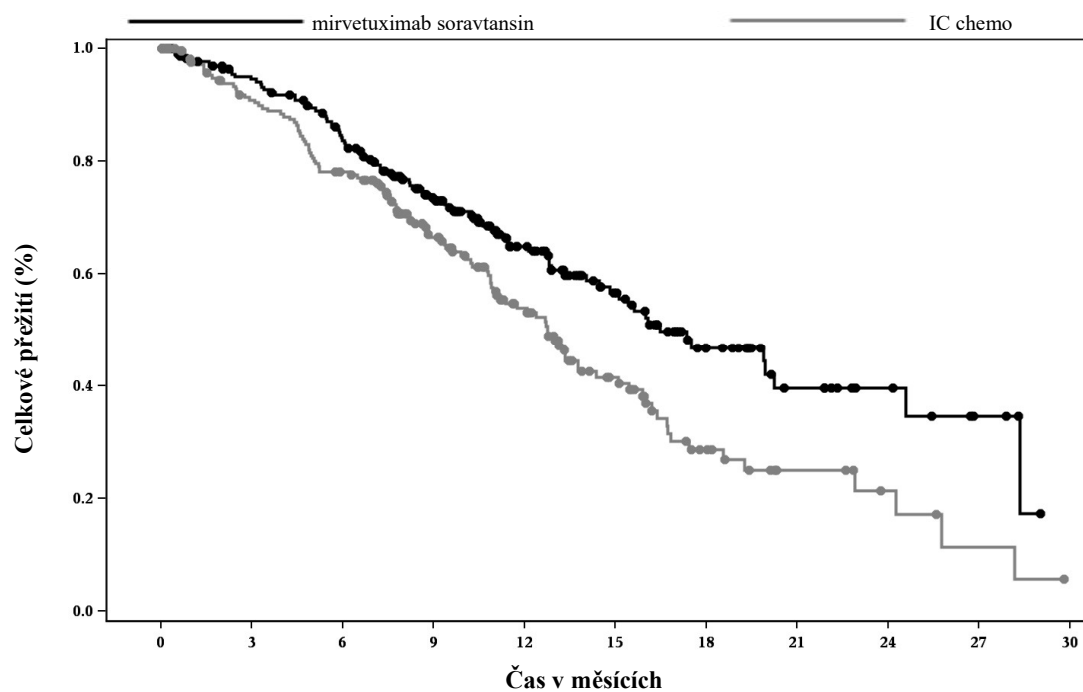
Kaplanovy-Meierovy křivky pro zkoušejícím hodnocené PFS (medián následného sledování 11,2 měsíce) a OS (medián následného sledování 13,1 měsíce) jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2.

**Obrázek 1 Kaplanova-Meierova křivka pro přežití bez progresce podle léčebného ramene ve studii MIRASOL (intent-to-treat populace)**



	Počet pacientek v riziku								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Mirvetuximab soravtansin	227	151	89	38	18	10	3	3	1
IC chemo	226	98	48	19	5	3	2	1	0

**Obrázek 2 Kaplanova-Meierova křivka pro celkové přežití podle léčebného ramene ve studii MIRASOL (intent-to-treat populace)**



	Počet pacientek v riziku										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Mirvetuximab soravtansin	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
IC chemo	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Při další deskriptivní analýze s mediánem následného sledování 20,3 měsíce byly výsledky OS konzistentní s primární analýzou.

### Imunogenita

Často byly zjištěny protilátky proti léku (*anti-drug antibodies*, ADA). Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, nicméně údaje jsou stále omezené.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ELAHERE u všech podskupin pediatrické populace v léčbě karcinomu ovaria, léčbě tubárního karcinomu a léčbě karcinomu peritonea (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika byla stanovena poté, co byly pacientkám podány dávky mirvetuximabu soravtansinu 0,161 mg/kg až 8,71 mg/kg AIBW (tj. 0,0268krát až 1,45krát vyšší než schválená doporučená dávka 6 mg/kg AIBW), pokud není uvedeno jinak.

Tabulka 6 shrnuje parametry expozice mirvetuximabu soravtansinu, nekonjugovaného DM4 a jeho metabolitu S-methyl-DM4 po podání po prvním (3týdenním) cyklu mirvetuximabu soravtansinu v dávce 6 mg/kg pacientkám. Maximální koncentrace mirvetuximabu soravtansinu byly pozorovány ke konci intravenózní infuze, zatímco maximální koncentrace nekonjugovaného DM4 byly pozorovány druhý den po podání mirvetuximabu soravtansinu a maximální koncentrace S-methyl-DM4 byly pozorovány přibližně 3 dny po podání mirvetuximabu soravtansinu. Ustálených koncentrací mirvetuximabu soravtansinu, DM4 a S-methyl-DM4 bylo dosaženo po jednom léčebném cyklu. Akumulace mirvetuximabu soravtansinu, DM4 a S-methyl-DM4 byla po opakovaném podání mirvetuximabu soravtansinu minimální.

**Tabulka 6 Parametry expozice mirvetuximabu soravtansinu, nekonjugovanému DM4 a S-methyl DM4 po prvním cyklu léčby mirvetuximabem soravtansinem v dávce 6 mg/kg**

	<b>Mirvetuximab soravtansin Průměr (±SD)</b>	<b>Nekonjugovaný DM4 Průměr (±SD)</b>	<b>S-methyl-DM4 Průměr (±SD)</b>
C <sub>max</sub>	137,3 (±62,3) µg/ml	4,11 (±2,29) ng/ml	6,98 (±6,79) ng/ml
AUC <sub>tau</sub>	20,65 (±6,84) h*mg/ml	530 (±245) h*ng/ml	1 848 (±1 585) h*ng/ml

C<sub>max</sub> = maximální koncentrace, AUC<sub>tau</sub> = plocha pod křivkou koncentrace vs. čas v průběhu intervalu podávání (21 dní).

### Absorpce

Mirvetuximab soravtansin se podává formou intravenózní infuze. Studie týkající se jiných cest podání nebyly provedeny.

### Distribuce

Průměrný (±SD) distribuční objem mirvetuximabu soravtansinu v ustáleném stavu byl 2,63 (±2,98) l. *In vitro* byla vazba DM4 a S-methyl DM4 na lidské plazmatické bílkoviny > 99%.

## Biotransformace

Očekává se, že monoklonální protilátka v mirvetuximabu soravtansinu bude metabolizována na malé peptidy katabolickými cestami. Nekonjugovaný DM4 a S-methyl-DM4 jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4. V lidské plazmě byly jako hlavní cirkulující metabolity identifikovány DM4 a S-methyl DM4, které tvoří přibližně 0,4 %, resp. 1,4 % AUC mirvetuximabu soravtansinu.

## Eliminace

Průměrná plazmatická clearance ( $\pm$ SD) mirvetuximabu soravtansinu byla 18,9 ( $\pm$ 9,8) ml/hod. Průměr poločasu mirvetuximabu soravtansinu v terminální fázi po první dávce byl 4,9 dne. U nekonjugovaného DM4 byla průměrná ( $\pm$ SD) plazmatická clearance 14,5 ( $\pm$ 4,5) l/hod a průměr poločasu v terminální fázi byl 2,8 dní. U S-methyl-DM4 byla průměrná ( $\pm$ SD) plazmatická clearance 5,3 ( $\pm$ 3,4) l/hod a průměr poločasu v terminální fázi byl 5,1 dní. Studie *in vitro* a neklinické studie *in vivo* ukazují, že DM4 a S-methyl-DM4 jsou primárně metabolizovány CYP3A4 a vylučovány biliární exkrecí ve stolici.

## Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mirvetuximabu soravtansinu na základě věku (32 až 89 let), rasy (běloška, černoška nebo Asijka), tělesné hmotnosti (36 až 136 kg), lehké poruchy funkce jater (hladina celkového bilirubinu  $\leq$  ULN a jakákoli hladina AST  $>$  ULN nebo hladina celkového bilirubinu  $>$  1 až 1,5násobek ULN a jakákoli hladina AST) nebo lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin ( $Cl_{cr} \geq 30$  a  $< 90$  ml/min).

U pacientek se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (hladiny celkového bilirubinu  $>$  1,5 ULN s jakoukoli hladinou AST) nebo s těžkou poruchou ledvin ( $Cl_{cr}$  od 15 do 30 ml/min) není farmakokinetika mirvetuximabu soravtansinu známá.

## Studie lékových interakcí

### *Studie in vitro*

Enzymy cytochromu P450 (CYP): Nekonjugovaný DM4 je inhibitor CYP3A4 závislý na čase. Nekonjugovaný DM4 a S-methyl DM4 nejsou přímými inhibitory CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A. DM4 a S-methyl DM4 nejsou induktory CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Transportní systémy: Nekonjugovaný DM4 a S-methyl DM4 jsou substráty P-gp, ale nejsou inhibitory P-gp.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Cílové orgány stanovené pro jednorázové podání mirvetuximabu soravtansinu u makaků jávských byly omezeny na kůži a buněčnou depleci kostní dřene a lymfatické tkáně. Opakované podávání makakům jávským a holandským králíkům rovněž prokázalo oftalmologické nálezy zahrnující rohovkové mikrocysty, pigmentaci, zeslabení a degeneraci/nekrózu rohovkového epitelu. Tyto nálezy byly závislé na intenzitě dávky (dávce a dávkovacím schématu), přičemž méně celkových nálezů a jejich vymizení bylo pozorováno u třítydenního dávkovacího schématu (klinické dávkovací schéma).

Studie kancerogenity nebyly s mirvetuximabem soravtansinem ani s DM4 provedeny.

V bakteriálním reverzním mutačním testu (Amesův test) nebyly DM4 a S-methyl DM4 mutagenní. DM4 a S-methyl DM4 způsobily vznik mikrojadér v polychromatických erythrocytech.

Studie reprodukční nebo vývojové toxicity na zvířatech nebyly s mirvetuximabem soravtansinem provedeny.

Studie fertility nebyly s mirvetuximabem soravtansinem ani s DM4 provedeny. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku ELAHERE na fertilitu u člověka. Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku přípravku ELAHERE vede k narušení mikrotubulů a odumírání rychle se dělících buněk, existuje možnost, že lék bude mít vliv na fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Ledová kyselina octová (E 260)  
Natrium-acetát (E 262)  
Sacharóza  
Polysorbát 20 (E 432)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek ELAHERE je nekompatibilní s infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička

5 let

Naředěný roztok

Po naředění byla prokázána chemická a fyzikální stabilita v rozmezí od 1 mg/ml do 2 mg/ml po dobu 8 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C nebo po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 8 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte ve svislé poloze v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička ze skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým těsněním s polypropylenovým odtrhovacím víčkem v barvě královské modři, obsahující 20 ml koncentráту pro roztok.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ELAHERE je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné dodržovat příslušné zvláštní postupy pro manipulaci a likvidaci.

### Příprava

- Vypočítejte dávku (mg) (na základě AIBW pacientky), celkový objem (ml) potřebného roztoku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku ELAHERE (viz bod 4.2). K podání plné dávky je zapotřebí více než jedné injekční lahvičky.
- Vyjměte injekční lahvičky s přípravkem ELAHERE z chladničky a nechte je ohřát na pokojovou teplotu.
- Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány z hlediska přítomnosti částic a změny barvy, pokud to umožňuje stav roztoku a obalu. Přípravek ELAHERE je čirý až mírně opalizující, bezbarvý roztok.
- Léčivý přípravek se nesmí používat, pokud je roztok zakalený nebo jinak zbarvený nebo pokud jsou v něm přítomny cizí částice.
- Před odebráním vypočteného objemu dávky přípravku ELAHERE pro následné další ředění každou injekční lahvičku jemně promíchejte a zkontrolujte. Injekční lahvičkou netřeste.
- Aseptickou technikou odeberte vypočtený objem dávky přípravku ELAHERE pro následné další ředění. Injekční lahvička obsahuje přeplnění, což umožňuje odebrat množství uvedené na štítku.
- Přípravek ELAHERE neobsahuje žádné konzervační látky a je určen pouze k jednorázovému podání. Veškerý nepoužitý roztok, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.

### Ředění

- Přípravek ELAHERE musí být před podáním naředěn 5% roztokem glukózy na konečnou koncentraci 1 mg/ml až 2 mg/ml.
- Přípravek ELAHERE je nekompatibilní s infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Přípravek ELAHERE nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo intravenózními tekutinami.
- Stanovte objem 5% roztoku glukózy potřebný k dosažení konečné koncentrace naředěné léčivé látky. Buď odstraňte přebytečné množství 5% roztoku glukózy z předem naplněného intravenózního vaku, nebo přidejte vypočtený objem 5% roztoku glukózy do sterilního prázdného intravenózního vaku. Poté přidejte vypočtený objem dávky přípravku ELAHERE do intravenózního vaku.
- Jemně promíchejte naředěný roztok tak, že vak několikrát pomalu obrátíte, aby bylo zajištěno rovnoměrné promíchání. Vakem netřeste ani s ním prudce nemanipulujte.
- Pokud se naředěný infuzní roztok nepoužije okamžitě, uchovávejte jej v souladu s bodem 6.3. Pokud je infuzní vak uchováván v chladničce, nechte jej před podáním dosáhnout pokojové teploty. Po uchovávání v chladničce podejte naředěné infuzní roztoky do 8 hodin (včetně doby infuze).
- Připravený infuzní roztok chraňte před mrazem.

### Podání

- Intravenózní infuzní vak s přípravkem ELAHERE před podáním vizuálně zkontrolujte z hlediska přítomnosti částic a změny barvy.
- Před podáním přípravku ELAHERE podejte premedikaci (viz bod 4.2).
- Přípravek ELAHERE podávejte pouze jako intravenózní infuzi s použitím 0,2 $\mu$ m nebo 0,22 $\mu$ m polyethersulfonového (PES) in-line filtru. Nenahrazujte jinými membránovými materiály.
- Je třeba se vyvarovat používání pomůcek pro podávání léku, které obsahují dioktyl-ftalát (DEHP).

- Podávejte úvodní dávku jako intravenózní infuzi rychlostí 1 mg/min. Pokud je dobře tolerována po 30 minutách při 1 mg/min, lze rychlost infuze zvýšit na 3 mg/min. Pokud je dobře tolerována po 30 minutách při 3 mg/min, lze rychlost infuze zvýšit na 5 mg/min.
- Pokud se při podání předchozí dávky nevyskytnou žádné reakce související s infuzí, následující infuze mají být zahájeny maximální tolerovanou rychlostí a mohou být zvýšeny až na maximální rychlost infuze 5 mg/min, pokud je tolerována.
- Po infuzi propláchněte intravenózní linku 5% roztokem glukózy, aby bylo zajištěno podání celé dávky. K výplachu nepoužívejte žádné jiné intravenózní tekutiny.

#### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/24/1866/001

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. listopadu 2024

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.