

UYARI: GÖZ TOKSİSİTESİ

- ELAHERE, görme bozukluğu, keratopati, kuru göz, fotofobi, göz ağrısı ve üveit dahil olmak üzere ciddi göz toksisitesine neden olabilmektedir (bkz. bölüm 4.4).
- ELAHERE tedavisine başlamadan önce, ilk 8 kürde, her iki kürde bir ve klinik olarak gerekli olduğu durumlarda görme keskinliği ve yarık lamba muayenesi dahil oftalmik muayene yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).
- Profilaktik suni gözyaşı ve oftalmik topikal steroidler uygulanmalıdır (bkz. bölümler 4.2 ve 4.4).
- Göz toksisiteleri nedeniyle iyileşme sağlanana kadar ELAHERE tedavisine ara verilmeli ve aynı dozda veya daha düşük bir dozda yeniden başlatılmalıdır (bkz. bölümler 4.2 ve 4.4).
- Grade 4 oküler toksisite durumunda ELAHERE tedavisi kesilmelidir (bkz. bölümler 4.2 ve 4.4).

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELAHERE 5 mg/mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL infüzyonluk konsantre çözelti, 5 mg mirvetuximab soravtansin içerir.

20 ml bir flakon 100 mg mirvetuximab soravtansin içerir.

Mirvetuximab soravtansin, FR α -yönlendirilmiş bir antikor-ilaç konjugatıdır (ADC). ADC, Çin Hamster Yumurtalık hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen ve bölünebilir bir bağlayıcı (butanoik asit, 4- (2-piridinildithio) -2-sülfo-1- (2,5-diokso-1-pirolidinil) ester) ile bir anti-tübülin ajanı olan bir maytansinoid DM4'e bağlanan IgG1 alt tipinin anti-FR α monoklonal antikorundan oluşur. Mirvetuximab soravtansin, anti-FR α antikoruna bağlı ortalama 3.4 DM4 yük molekülü içerir.

Yardımcı maddeler:

Polisorbat 20 2,11 mg
Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti içeren flakon (steril konsantre)

Berrak ila hafif opak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ELAHERE, daha önce bir ila üç sistemik tedavi rejimi almış, folat reseptör-alfa (FR α) pozitif, platin dirençli yüksek dereceli seröz epitelyal over, fallop tüpü ve primer peritoneal kanseri olan yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Primer platin refrakter hasta grubunda kullanımı uygun değildir (bkz.Bölüm 4.2.).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ELAHERE, anti-kanser tıbbi ürünlerin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Hasta seçimi

Uygun hastalar, immünohistokimya (IHC) ile orta (2+) ve/veya güçlü (3+) membran boyaması gösteren ≥ 75 canlı tümör hücresi olarak tanımlanan FR α tümör statüsüne sahip olmalıdır ve ilgili amaç doğrultusunda CE işaretli *in vitro* tanı (IVD) ile değerlendirilmelidir. CE işaretli bir IVD mevcut değilse, alternatif bir doğrulanmış test kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ELAHERE dozu, hastalık ilerlemesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar intravenöz infüzyon olarak 3 haftada bir (21 günlük kür) uygulanan 6 mg/kg ayarlanmış ideal vücut ağırlığıdır (AIBW). AIBW'a dayalı dozlama, zayıf veya aşırı kilolu hastalar için ilaca maruz kalma değişkenliğini azaltır.

ELAHERE'nin toplam dozu, aşağıdaki formül kullanılarak her hastanın AIBW'sına göre hesaplanır:

$$\text{AIBW} = \text{İdeal Vücut Ağırlığı (IBW [kg])} + 0.4 \times (\text{Gerçek ağırlık [kg]} - \text{IBW})$$

$$\text{Kadın IBW [kg]} = 0.9 \times \text{yükseklik [cm]} - 92$$

165 cm boyunda ve 80 kg ağırlığında bir kadın hasta için;

Öncelikle IBW'yı hesaplayın:	$\text{IBW} = 0.9 \times 165 - 92 = 56.5 \text{ kg}$
Sonrasında AIBW'yı hesaplayın:	$\text{AIBW} = 56.5 + 0.4 \times (80 - 56.5) = 65.9 \text{ kg}$

İlaç öncesi tedavi

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar (IRR'ler), bulantı ve kusma için ilaç öncesi tedavi

IRR, bulantı ve kusmanın insidansını ve şiddetini azaltmak için her ELAHERE infüzyonundan önce Tablo 1'deki ilaç öncesi tedavilerini uygulayın.

Tablo 1: Her ELAHERE infüzyonundan önceki ilaç öncesi tedavi

İlaç öncesi tedavi	Uygulama şekli	Örnekler (ya da eşdeğerler)	ELAHERE infüzyonundan önce uygulama süresi
Kortikosteroid	intravenöz	10 mg deksametazon	En az 30 dakika önce
Antihistamin	oral ya da intravenöz	25 mg ila 50 mg difenhidramin	
Antipiretik	oral ya da intravenöz	325 mg ila 650 mg asetaminofen ya da parasetamol	

Antiemetik	oral ya da intravenöz	5-HT3 serotonin reseptör antagonisti ya da uygun alternatifleri	Her dozdan önce ve diğer ilaç öncesi tedavi uygulanmasını takiben
------------	-----------------------	---	---

Bulantı ve/veya kusma yaşayan hastalar için, daha sonra gerektiğinde ek antiemetikler düşünülebilir.

IRR Grade 2 olan hastalar için, ELAHERE uygulamasından önceki gün, günde iki kez 8 mg deksametazon (veya eşdeğeri) ile ek ilaç öncesi tedavi düşünülmelidir.

Oftalmik muayene ve ilaç öncesi tedavi

Oftalmolojik Muayene: ELAHERE tedavisine başlamadan önce, ilk 8 kür boyunca her iki kürde bir ve klinik olarak gerektiğinde, görme keskinliği ve yarık lamba muayenesi dahil oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Oftalmik Topikal Steroidler: Oftalmik topikal steroidlerin kullanımı önerilmektedir. Herhangi bir kortikosteroid ilacın ilk reçetelenmesi ve yenilenmesi yalnızca yarık lamba muayenesinden sonra yapılmalıdır. Her ELAHERE infüzyonundan bir gün önce başlanarak, 4.güne kadar, her bir göze günde 6 kez bir damla oftalmik topikal steroid uygulanmalıdır; ardından, her kürün 5-8. günlerinde her bir göze günde 4 kez bir damla steroid uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Lubrikan Göz Damlası: ELAHERE tedavisi sırasında, en az günde dört kez ve gerektiğinde lubrikan göz damlası kullanımı önerilmektedir. Hastalara lubrikan göz damlası kullanmaları konusunda bilgilendirme yapılmalı ve oftalmik topikal steroid uygulandıktan sonra lubrikan damlanın uygulanması için en az 10 dakika beklemeleri gerektiği anlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Doz değişiklikleri

Her kürün başlamasından önce, hastaya yeni veya kötüleşen semptomları tedavi eden hekime veya kalifiye kişiye bildirmesi önerilmektedir.

Yeni veya kötüleşen oküler semptomlar geliştiren hastalarda, dozdan önce oftalmik muayene yapılmalıdır. Tedavi eden hekim, dozdan önce hastanın oftalmik muayene raporunu gözden geçirmeli ve en ciddi şekilde etkilenen gözde seyreden bulguların ciddiyetine göre ELAHERE dozunu belirlemelidir.

Tablo 2 ve Tablo 3, advers reaksiyonlar için doz azaltmalarına ve modifikasyonlara ilişkin bilgileri sağlar. Uygulama programı dozlar arasında 3 haftalık bir aralıkta tutulmalıdır.

Tablo 2: Doz azaltma programı

	ELAHERE doz seviyeleri
Başlangıç dozu	6 mg/kg AIBW
Birinci doz azaltma	5 mg/kg AIBW
İkinci doz azaltma	4 mg/kg AIBW *

* 4 mg/kg AIBW doz seviyesini tolere edemeyen hastalarda, kalıcı olarak kesilmelidir.

Tablo 3: Advers reaksiyonlar için doz modifikasyonları

Advers reaksiyon	Advers reaksiyonun ciddiyeti*	Doz modifikasyonu
Keratit/keratopati (Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız.)	Birleşmeyen yüzeysel keratit/keratopati	Gözlemleyin.
	Birleşen yüzeysel keratit/keratopati, kornea epitel defekti veya en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde 3 satır veya daha fazla kayıp olması	Birleşmeyen yüzeysel keratit/keratopati düzeyine veya daha iyi bir duruma gelene ya da tamamen düzelene kadar doza ara verin, daha sonra aynı doz seviyesinden devam edin. En iyi destekleyici bakıma rağmen tekrarlayan birleşen keratit/keratopatili hastalarda veya 14 günden uzun süren oküler toksisitesi olan hastalarda doz azaltmayı düşünün.
	Kornea ülseri veya stromal opaklık veya en iyi düzeltilmiş mesafe görme keskinliği 6/60 veya daha kötü olması	Birleşmeyen yüzeysel keratit/keratopati düzeyine veya daha iyi bir duruma gelene ya da tamamen düzelene kadar doza ara verin ardından bir alt doz seviyesine azaltın.
	Kornea perforasyonu	Kalıcı olarak kesin.
Pnömonit (Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız.)	Grade 1	Gözlemleyin.
	Grade 2	Grade 1 veya daha düşük olana kadar doza ara verin, ardından bir alt doz seviyesinden devam edin veya eğer tekrarlanıyorsa, 28 günden uzun sürerse veya hekimin takdirine bağlı olarak doz azaltmayı düşünün.
	Grade 3 veya 4	Kalıcı olarak kesin.
Periferik nöropati (Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız.)	Grade 2	Grade 1 veya daha düşük olana kadar doza ara verin ardından bir alt doz seviyesine azaltın.
	Grade 3 veya 4	Kalıcı olarak kesin.
İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar/hipersensitivite (Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız.)	Grade 1	İnfüzyon hızını koruyun.

	Grade 2	• İnfüzyonu durdurun ve destekleyici tedavi uygulayın. • Semptomlar düzeldikten sonra, infüzyona önceki hızın% 50'sinde devam edin ve başka semptom görülmezse, infüzyon tamamlanana kadar hızı uygun şekilde artırın. • Gelecekteki kürler için infüzyondan önceki gün deksametazon 8 mg oral BID ile (veya lokal eşdeğeri) ek - ilaç öncesi tedavi uygulayın.
	Grade 3 veya 4	• Derhal infüzyonu durdurun ve destekleyici tedavi uygulayın. • Hastaya acil tedavi almasını tavsiye edin ve infüzyon bölgesinden infüzyonla ilgili semptomlar taburcu olduktan sonra tekrarlırsa derhal sağlık mesleği mensubunu bilgilendirin. • Kalıcı olarak kesin.
Hematolojik (Bölüm 4.8'e bakınız.)	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya daha düşük olana kadar doza ara verin, ardından bir alt doz seviyesinden devam edin.
Diğer advers reaksiyonlar (Bölüm 4.8'e bakınız.)	Grade 3	Grade 1 veya daha düşük olana kadar doza ara verin, ardından bir alt doz seviyesinden devam edin.
	Grade 4	Kalıcı olarak kesin.

*: Aksi belirtilmedikçe, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 5.0.

Uygulama şekli:

ELAHERE, 1 mg/dk hızında intravenöz infüzyon içindir. 30 dakika sonra iyi tolere edilirse, infüzyon hızı 3 mg/dk'ya yükseltilebilir. 3 mg/dk'da 30 dakika sonra iyi tolere edilirse, infüzyon hızı 5 mg/dk'ya yükseltilebilir.

Geçimsizlikler için Bölüm 6.2'ye bakınız.

ELAHERE, intravenöz infüzyon için %5 glikoz ile seyreltme gerektirir. Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

ELAHERE, 0,2, veya 0,22 µm polietersülfon (PES) hat içi filtre kullanılarak sadece intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6)

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler

ELAHERE, monoklonal antikora kovalent olarak bağlı sitotoksik bir bileşen içermektedir (bkz. Bölüm 6.6)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için ELAHERE doz ayarlaması önerilmez (kreatinin klerensi [CLcr] 30 ila <90 mL/dak). Şiddetli böbrek yetmezliği (CLcr 15 ila <30 mL/dak)

veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ELAHERE değerlendirilmemiştir ve bu hastalarda potansiyel doz ayarlama ihtiyacı belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda ELAHERE doz ayarlaması önerilmemektedir (total bilirubin $\leq$ normal [ULN] üst sınırı ve aspartat aminotransferaz [AST] $>$ ULN veya total bilirubin >1 ila $1,5$ kat ULN ve herhangi bir AST) (bkz. Bölüm 5.2).

Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ELAHERE kullanılmasından kaçınılmalıdır. (herhangi bir AST ile total bilirubin >1.5 ULN).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda, epitelyal yumurtalık, fallop tüpü veya primer periton kanserinin tedavisi için ELAHERE kullanımı uygun değildir (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üstü hastalarda ELAHERE doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Oküler hastalıklar

ELAHERE görme bozukluğu (çoğunlukla bulanık görme), keratopati (kornea hastalıkları), kuru göz, ışık hassasiyeti, göz ağrısı ve üveit gibi ciddi oküler advers reaksiyonlara neden olabilir (bkz.bölüm 4.7 ve 4.8).

ELAHERE ile tedavi sırasında premedikasyon, lubrikan ve oftalmik topikal steroid göz damlalarının kullanılması önerilir (bkz. bölüm 4.2). ELAHERE tedavisi sırasında hastaların, bir sağlık uzmanı tarafından yönlendirilmedikçe, kontakt lens kullanımından kaçınmaları önerilmelidir.

Görme keskinliği ve biyomikroskopi içeren oftalmik muayene göz hekimi tarafından tedaviye başlamadan önce ve ilk 8 kürde her kürden önce ve klinik olarak gerekli görülmesi durumunda yapılmalıdır. Yeni veya kötüleşen semptom (belirti) veya bulgu olması durumunda hemen göz muayenesi yapılmalıdır. Oküler toksisite açısından hastalar yakın takip edilmelidir.

Oküler advers reaksiyon durumunda, bunun şiddetine ve devamlılığına göre Tablo 3'deki algoritma dikkate alınarak ilaç kesilmeli, doz azaltılmalı veya tedavi sonlandırılmalıdır.

Pnömonit

Mirvetuximab soravtansin ile tedavi edilen hastalarda pnömonit dahil olmak üzere şiddetli, yaşamı tehdit eden veya ölümcül interstisyel akciğer hastalığı (ILD) ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar radyolojik muayenelerde hipoksi, öksürük, dispne veya interstisyel infiltratları içerebilen pulmoner bulgu ve pnömonit semptomları açısından izlenmelidir. Bu tür semptomlara yol açabilecek enfeksiyon, neoplastik ve diğer nedenler uygun araştırmalarla hariç tutulmalıdır.

Kalıcı veya tekrarlayan Grade 2 pnömonit gelişen hastalarda, semptomlar $\leq$ Grade 1'e düşene kadar mirvetuximab soravtansin tedavisine ara verilmeli ve doz azaltma düşünülmelidir. Mirvetuximab soravtansin Grade 3 veya 4 pnömoniti olan tüm hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Asemptomatik olan hastalar yakın izleme ile mirvetuximab soravtansin dozuna devam edebilir.

Periferik nöropati

Grade ≥ 3 reaksiyonlar dahil olmak üzere mirvetuximab soravtansin ile periferik nöropati meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar parestezi, karıncalanma veya yanma hissi, nöropatik ağrı, kas güçsüzlüğü veya disestezi gibi nöropati belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Yeni veya kötüleşen periferik nöropati yaşayan hastalarda mirvetuximab soravtansin dozu periferik nöropatinin şiddetine bağlı olarak durdurulmalı, azaltılmalı veya kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Embriyo-fetal toksisite

Etki mekanizmasına dayanarak, mirvetuximab soravtansin, genotoksik bir bileşik (DM4) içerdiğinden ve aktif olarak bölünen hücreleri etkilediği için gebe bir hastaya uygulandığında embriyo-fetal hasara neden olabilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan hastalar, mirvetuximab soravtansin ile tedavi sırasında ve son dozdan sonraki 7 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Etkisi bilinen yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Bu tıbbi ürün, her flakonda 2,11 mg polisorbata 20 içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ELAHERE ile klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

DM4 bir CYP3A4 substratıdır. ELAHERE'nin güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı, konjuge olmayan DM4 maruziyetini artırabilir (bkz. Bölüm 5.2), bu da ELAHERE advers reaksiyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.8). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. seritinib, klaritromisin, kobisistat, idelalisib, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, ritonavir, telitromisin, vorikonazol) ile birlikte kullanımdan kaçınılamazsa, hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örneğin fenitoin, rifampisin, karbamazepin) konjuge olmayan DM4'e maruz kalmayı azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Mirvetuximab soravtansin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan hastalarda gebelik durumu, mirvetuximab soravtansin tedavisine başlamadan önce doğrulanmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan hastalar, mirvetuximab soravtansin ile tedavi sırasında ve son dozdan sonraki 7 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Elahere gerekli olmadıkça (hayatı tehdit eden bir durumda veya daha güvenli ilaçların kullanılmadığı ya da etkisiz olduğu ciddi bir hastalık için gerekli olduğunda) gebelik dönemindekullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Etki mekanizmasına bağlı olarak, mirvetuximab soravtansin, genotoksik bir bileşik (DM4) içerdiğinden ve aktif olarak bölünen hücreleri etkilediği için gebe bir hastaya uygulandığında embriyo-fetal hasara neden olabilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.3). İnsan immünoglobulin G'nin (IgG) plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir; bu nedenle mirvetuximab soravtansin gebe hastadan gelişmekte olan fetüse bulaşma potansiyeline sahiptir. İlaçla ilişkili bir riski bildirmek için gebe hastalarda mirvetuximab soravtansin kullanımı hakkında insan verileri yoktur. Mirvetuximab soravtansin ile üreme veya gelişimsel hayvan toksisitesi çalışması yapılmamıştır.

Gebe hastalara ELAHERE uygulanması tavsiye edilmez ve hastalar hamile kalırsa veya hamile kalmak istiyorlarsa fetüs için olası riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Hamile kalan hastalar derhal doktorlarına başvurmalıdır. Bir hasta ELAHERE tedavisi sırasında veya son dozdan sonraki 7 ay içinde hamile kalırsa, yakından takip edilmesi önerilir.

Laktasyon dönemi

Mirvetuximab soravtansin/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan immünoglobulin G'nin (IgG) anne sütüne geçtiği bilindiğinden, yeni doğan/bebek için risk göz ardı edilemez. ELAHERE emzirme döneminde ve son dozdan sonraki 1 ay boyunca kullanılmamalıdır. Mirvetuximab soravtansin'nin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Mirvetuximab soravtansin'nin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. ELAHERE emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Mirvetuximab soravtansin veya DM4 ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır. ELAHERE'nin insan doğurganlığı üzerindeki etkisi hakkında veri yoktur. Bununla birlikte, ELAHERE'nin etki mekanizması mikrotübül bozulmasına ve hızla bölünen hücrelerin ölümüne yol açtığı göz önüne alındığında, ilaçla bağlantılı fertilite etkilerinin olmasının potansiyeli vardır.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

ELAHERE, araç kullanımı için tehlikeli farmakodinamik etkiler, kişinin duyarlılığına göre değişkenlik gösterir. İlacın araç kullanımına uygunluğu olgu bazında değerlendirilmelidir. İlaç bazı durumlarda araç kullanma becerilerini etkileyebilir ve bir sağlık mesleği mensubuna danışılması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Mirvetuximab soravtansin ile en sık görülen advers reaksiyonlar bulanık görme (%43), bulantı (%41), ishal (%39), yorgunluk (%35), karın ağrısı (%30), keratopati (%29), göz kuruluğu (%27), kabızlık (%26), kusma (%23), iştah azalması (%22), periferik nöropati (%20), baş ağrısı (%19), asteni (%18), artan AST (%16) idi.) ve artralji (%16)'dir.

En sık bildirilen ciddi advers reaksiyonlar pnömoni (%4), ince bağırsak tıkanıklığı (%3), bağırsak tıkanıklığı (%3), plevral efüzyon (%2), karın ağrısı (%2), dehidrasyon (%1), kabızlık (%1), mide bulantısı (%1), asit (%1) ve trombositopeni (< %1)'dir.

Doz azaltma veya doz gecikmesine en sık yol açan advers reaksiyonlar bulanık görme (%17), keratopati (%10), kuru göz (%5), nötropeni (%5), keratit (%4), katarakt (%3), görme keskinliğinde azalma (%3), trombositopeni (%3), periferik nöropati (%3) ve pnömoni (%3) idir.

Mirvetuximab soravtansin alan hastaların %12'sinde, en sık gastrointestinal bozukluklar (%4), solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar (%3), kan ve lenfatik sistem bozuklukları (%1), sinir sistemi bozuklukları (%1) ve göz bozuklukları (%1) dahil olmak üzere advers reaksiyonlar tedavinin kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonların sıklıkları, epitelyal over , fallop tüpü veya primer periton kanseri, 3 haftada bir uygulanan mirvetuximab soravtansin 6 mg/kg AIBW ile tedavi edilen 682 hastayı içeren 4 klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Mirvetuximab soravtansin ile medyan tedavi süresi 19.1 haftadır (aralık: 3, 132 hafta).

Klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyon sıklıkları, kapsamlı bir değerlendirmeden sonra, tıbbi ürün ile advers olay arasındaki nedensel bir ilişkinin en azından makul bir olasılık olduğu tüm nedenlere dayanmaktadır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklıklarla görülür: Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/100); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, uygun olduğunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulur.

Tablo 4 Klinik çalışmalarda mirvetuximab soravtansin ile tedavi edilen hastalarda tüm dereceli advers reaksiyonların tablo listesi

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Anemi, trombositopeni
	Yaygın	Nötropeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	İştah azalması, hipomagnezemi
	Yaygın	Hipokalemi, dehidrasyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Periferik nöropati ¹ , baş ağrısı,
	Yaygın	Disguzi, baş dönmesi

Göz hastalıkları	Çok yaygın	Keratopati ² , katarakt ³ , bulanık görme olayları ⁴ , fotofobi, gözde ağrı, kuru göz ⁵
	Yaygın	Oküler rahatsızlık ⁶
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın	Pnömonit ⁷ , dispne, öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	İshal, karın ağrısı ⁸ , kabızlık, karın şişkinliği, kusma, bulantı
	Yaygın	Asit, gastroözofageal reflü hastalığı, stomatitis, dispepsi
Hepato-bilier hastalıkları	Yaygın	Hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Kaşıntı
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Artralji
	Yaygın	Miyalji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, muscle spasms
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	Yorgunluk
	Yaygın	Pireksi
Araştırmalar	Çok yaygın	Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı
	Yaygın	Kanda alkalin fosfat artışı, gama-glutamil transferaz artışı, kilo kaybı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Yaygın	İnfüzyonla ilgili reaksiyon/hipersensitivite ⁹

¹Periferik nöropati gruplandırılmış terimi hipoestezi, periferik nöropati, nörotoksisite, parestezi, periferik motor nöropati, periferik sensorimotor nöropati, periferik duysal nöropati ve polinöropatiyi içerir (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız).

²Keratopati grubu terimi kornea kisti, kornea birikintileri, kornea bozukluğu, kornea epitel mikrokistleri, kornea epitel defekti, kornea erozyonu, kornea opaklığı, kornea pigmentasyonu, keratit, interstisyel keratit, keropati, limbal kök hücre eksikliği ve noktalı keratiti içerir (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız).

³Katarakt gruplandırılmış terimi katarakt, katarakt kortikal ve katarakt nükleeri içerir (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız).

⁴Bulanık görme olayı gruplandırılmış terimi, konaklama bozukluğu, diplopi, hipermetropi, presbiyopi, kırılma bozukluğu, görme bulanıklığı, görme bozukluğu, azalmış görme keskinliği ve vitroz yüzgeçleri içerir (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız).

⁵Kuru göz gruplandırılmış terimi kuru göz ve lakrimasyonun azalmasını içerir (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız).

⁶Oküler rahatsızlık gruplandırılmış terimi göz tahrişi, göz kaşıntısı, gözde yabancı cisim hissi ve oküler rahatsızlığı içerir (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız).

⁷Pnömonit grubu terimi interstisyel akciğer hastalığı, organizasyon pnömonisi, pnömoni, pulmoner fibroz ve solunum yetmezliğini içerir (Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar bölümüne bakınız).

⁸Karın ağrısı gruplandırılmış terimi karında rahatsızlık hissi, karın ağrısı, alt karın ağrısı ve üst karın ağrısını içerir.

⁹İnfüzyona bağlı reaksiyon/hipersensitivite gruplandırılmış terimi SMQ hipersensitivite dar kapsamlı terimi ile kızarma,eritem, göz kapağı eritemini içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

Oküler hastalıklar

Mirvetuximab soravtansin ile tedavi edilen epitelyal over kanseri hastalarının %59'unda oküler advers reaksiyonlar (gruplandırılmış terimler) meydana gelmiştir. Hastaların yüzde 11'inde (%11) Grade 3 oküler advers reaksiyonlar ve <1'inde Grade 4 olaylar yaşanmıştır. En sık görülen ≥Grade 3 oküler advers reaksiyonlar bulanık görme ve keratopati (Her ikisi de %5, gruplandırılmış terimler) ve katarakttır. (%4).

İlk oküler advers reaksiyon için ortalama başlangıç süresi 5.1 haftadır (aralık: 0.1 ila 68.6). Oküler olay yaşayan hastaların %53'ünde tam düzelme (Grade 0) ve %38'inde kısmi iyileşme görülmüştür (en kötü dereceden bir veya daha fazla derece şiddetinde azalma olarak tanımlanır). Son takiplerde %0.3 (2/682) hastada Grade 3 oküler advers olay saptanmıştır (1 hastada Grade 3 görme keskinliği azalması ve 1 hastada Grade 4 katarakt).

Oküler advers reaksiyonlar, hastaların %24'ünde doz gecikmelerine ve hastaların %15'inde doz azalmalarına neden oldu. Oküler advers reaksiyonlar, hastaların %1'inde mirvetuximab soravtansin'in kalıcı olarak kesilmesine yol açmıştır.

Pnömonit

Pnömonit (gruplandırılmış terimler), mirvetuximab soravtansin ile tedavi edilen epitelyal over kanseri hastalarının %10'unda (%0.9'u (6/682), Grade 3 olayı olan hastaların %0.9'unda (6/682) ve Grade 4 olayı olan hastaların %0.2'sinde (1/682) görülmüştür. İki hastada (%0.3) solunum yetmezliği nedeniyle ölüm meydana gelmiştir. Grade 1 pnömonit ve otopside doğrulanan akciğer metastazları ortamında solunum yetmezliği nedeniyle bir hastada (%0.2) ölüm meydana gelmiştir. Bir hastada (%0.2), eş zamanlı pnömonit olmaksızın etiyolojisi bilinmeyen solunum yetmezliği nedeniyle ölüm meydana gelmiştir.

Pnömonitin başlangıcına kadar geçen medyan süre 18.1 haftadır (aralık 1.6 ila 97.0). Pnömonit, hastaların % 3'ünde mirvetuximab soravtansin doz gecikmeleri, %1'de doz azalmaları ve %3'ünde kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştur.

Periferik nöropati

Periferik nöropati (gruplandırılmış terimler) klinik çalışmalarda mirvetuximab soravtansin ile tedavi edilen epitelyal over kanseri hastalarının % 36'sında meydana gelmiş; hastaların % 3'ünde Grade 3 periferik nöropati yaşanmıştır.

Periferik nöropatinin başlangıcına kadar geçen medyan süre 5.9 haftadır (aralık 0.1 ila 126.7). Periferik nöropati, hastaların %2'sinde mirvetuximab soravtansin dozunda gecikmeye, %4'ünde doz azaltımına ve %0,7'sinde kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mirvetuximab soravtansin doz aşımı için bilinen bir tedavi/antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyonların belirti veya semptomları açısından yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları, diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları

ATC kodu: L01FX26

Etki mekanizması

Mirvetuximab soravtansin bir antikor-ilaç konjugatıdır. Antikor, folat reseptör alfa'ya (FR α) karşı yönlendirilmiş tasarlanmış bir IgG1'dir. Antikor kısmının işlevi, yumurtalık kanseri hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen FR α 'ya bağlanmaktır. DM4, ayrılabilir bir bağlayıcı aracılığıyla antikora bağlanan bir mikrotübül inhibitörüdür. FR α 'ya bağlandıktan sonra, mirvetuximab soravtansin internalize olur ve ardından proteolitik bölünme yoluyla DM4'ün hücre içi salınımı izlenir. DM4 hücre içindeki mikrotübül ağını bozarak hücre döngüsünün durmasına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyoloji

Onaylanan önerilen dozda, mirvetuximab soravtansin, konsantrasyon-QTc analizi sonuçlarına göre QTc aralığında ortalama >10 ms'nin artışına neden olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

IMGN853-0416 Çalışması (MIRASOL)

Mirvetuximab soravtansinin etkinliği ve güvenliği, tümörleri (arşiv dokusu dahil) FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx testi tarafından belirlendiği üzere FR α pozitif olan platine dirençli ileri yüksek dereceli seröz epitelyal over, primer peritoneal veya fallop tüpü kanseri hastalarını içeren çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü, randomize, iki kollu faz 3 çalışması olan IMGN853-0416'da incelenmiştir (immünohistokimya (IHC) ile orta (2) ve/veya güçlü (3) membran boyama yoğunluğuna sahip canlı tümör hücrelerinin $\geq$ 75'i).

Platine dirençli hastalık, son platin dozundan sonraki 6 ay içinde tekrarlayan epitelyal over kanseri olarak tanımlanmıştır.

Çalışma, primer platin refrakter hastalığı olan hastaları, ECOG $\geq$ 2 olan hastalar ve aktif veya kronik kornea bozuklukları, devam eden tedavi gerektiren oküler durumlar, Grade $\geq$ 2 periferik nöropati veya enfeksiyöz olmayan ILD/pnömoni hastaları hariç tutmuştur.

Hastalar, randomizasyondan önce araştırmacı tarafından kararlaştırıldığı üzere, her 3 haftalık kürün 1. gününde ELAHERE 6 mg/kg AIBW IV (N=227) veya aşağıdaki kemoterapilerden birini (N=226) almak üzere 1:1 randomize edilmiştir:

- Paklitaksel (Pac) 80 mg/m², 4 haftalık bir kür içinde haftada bir kez uygulanır;
- Pegile lipozomal doksorubisin (PLD) 40 mg/m² 4 haftada bir kez uygulanır;
- Topotekan (Topo) 4 mg/m², her 4 haftada bir 1., 8. ve 15. günlerde veya her 21 günlük kürün 1-5. günleri arasında 1,25 mg/m² ardışık 5 gün boyunca uygulanır.

Randomizasyon, önceki tedavi dizilerinin sayısına (1 vs 2 vs 3) ve araştırmacının kemoterapi seçimine (IC Chemo) (Pac vs PLD vs Topo) göre sınıflandırıldı. Tedavi, hastalığın ilerlemesi, ölüm, rızanın geri çekilmesi veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulandı.

Primer etkinlik sonuç ölçüsü, RECIST 1.1 kriterleri kullanılarak araştırmacı değerlendirmesine dayalı progresyonsuz sağkalım (PFS) idi. Objektif yanıt oranı (ORR) ve genel sağkalım (OS) temel ikincil etkinlik sonuç ölçütleriydi.

Toplamda 453 hasta randomize edildi. Ortanca yaş 63 (aralık: 29 ila 88 yaş) ve hastalar ağırlıklı olarak beyazdı (%66; %12 Asyalı). Hastaların çoğunda (%80) epitel kökenli yumurtalık kanseri vardı; fallop tüpünün %11'i; primer peritonealin %8'i; tümü (%100) yüksek dereceli seröz histolojiye sahipti. Hastaların yaklaşık yarısı (%47) daha önce 3 sistemik tedavi aldı, %39'u 2 basamak ve hastaların %14'ü 1 basamak tedavi aldı. Hastaların çoğunluğu önceden bir poli ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörü (%55) ve daha önce bevacizumab (%62) aldı. En son tedavi basamağıntakiben platinsiz aralık, hastaların %41'inde ≤ 3 ay ve hastaların %58'inde 3 ila 6 aydı. Hastaların (%55 ECOG performans durumu 0 ve %44'ünün ECOG'u 1' idi.

Primer analiz, ELAHERE'ye randomize edilen hastalar için IC kemoterapisine kıyasla PFS ve OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi.

Tablo 5, IMGN853-0416 (MIRASOL) çalışmasının etkinlik sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo-5: IMGN853-0416 (MIRASOL) çalışmasının etkililik sonuçları

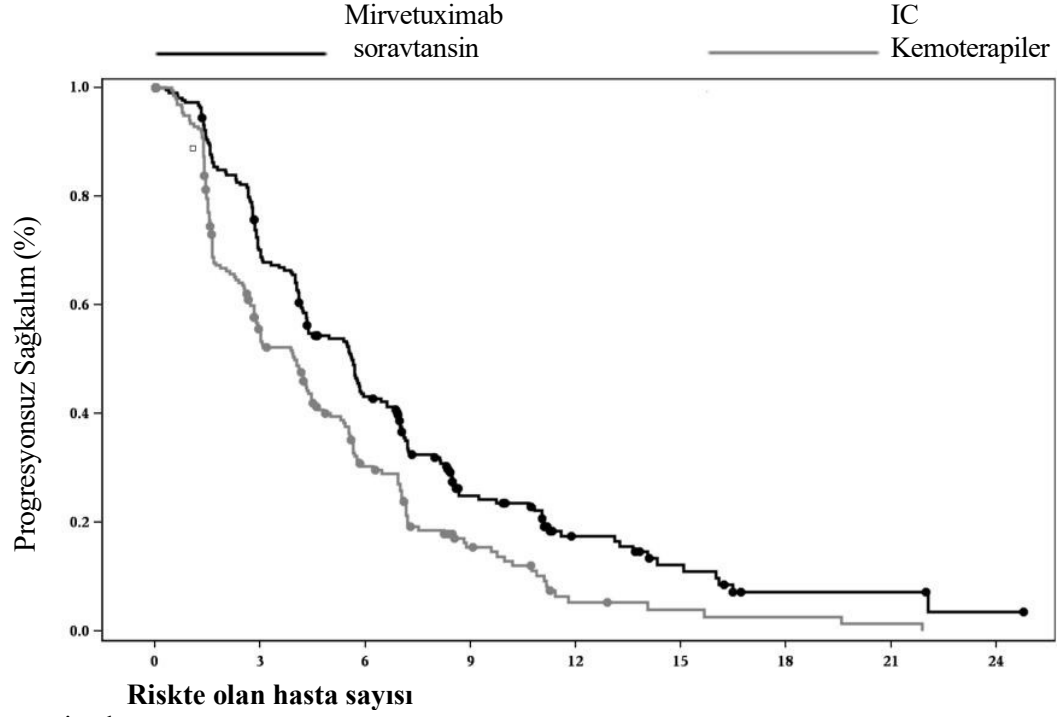
Etkililik parametreleri	ELAHERE N=227	IC kemoterapiler N=226
Araştırmacı değerlendirmesine dayalı progresyonsuz sağkalım (PFS)		
Olayların sayısı (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Medyan, ay (%95 CI)	5,62 (4,34, 5,95)	3,98 (2,86, 4,47)
Tehlike oranı (%95 CI)	0,65 (0,521, 0,808)	
p-değeri	<0,0001	
Genel Sağkalım (OS)		
Olayların sayısı (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Medyan, ay (%95 CI)	16,46 (14,46, 24,57)	12.75 (10,91, 14,36)
Tehlike oranı (%95 CI)	0,67 (0,504, 0,885)	
p-değeri	0,0046*	

Son veri toplama tarihi: 06 Mart 2023

*: önceden belirlenmiş etkililik sınırı = 0,01313, 2 taraflı (gözlenen ölüm sayısı 204'e göre ayarlanmış).

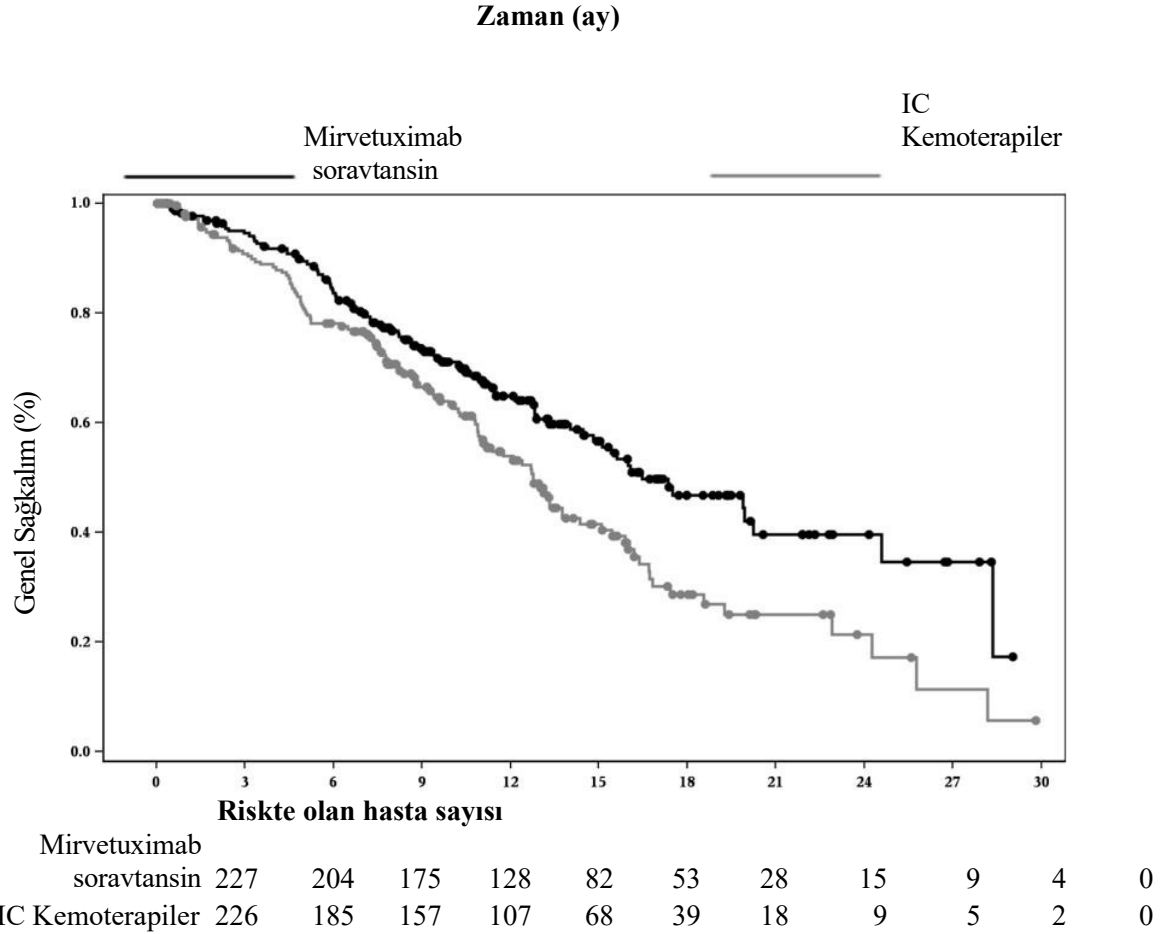
Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS (11,2 aylık medyan takip) ve OS (13,1 aylık medyan takip) için Kaplan Meier eğrileri Şekil 1 ve Şekil 2'de sunulmaktadır.

Şekil 1: MIRASOL çalışmasında tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (popülasyonu tedavi etme niyeti)
Zaman (ay)



Mirvetuximab soravtansin	227	151	89	38	18	10	3	3	1
IC Kemoterapiler	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Şekil 2: MIRASOL çalışmasında tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (popülasyonu tedavi etme niyeti)



20.3 aylık medyan takibi olan ek bir tanımlayıcı analizde, OS sonuçları primer analizle tutarlıydı.

İmmünojenisite

Anti-ilaç antikorları (ADA) yaygın olarak tespit edilmiştir. ADA'nın farmakokinetik, etkinlik veya güvenlik üzerindeki etkisine dair hiçbir kanıt gözlenmemiştir, ancak veriler hala sınırlıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farmakokinetik, aksi belirtilmedikçe, hastalara mirvetuximab soravtansin 0,161 mg/kg ila 8,71 mg/kg AIBW dozları (yani, onaylanmış önerilen 6 mg/kg AIBW dozunun 0,0268 ila 1,45 katı) uygulandıktan sonra karakterize edildi.

Tablo 6, hastalara mirvetuximab soravtansin 6 mg/kg ilk kürden (3 hafta) sonra uygulanmasından sonra mirvetuximab soravtansin, konjuge olmayan DM4 ve metaboliti S-metil-DM4'ün maruz kalma parametrelerini özetlemektedir. En yüksek mirvetuximab soravtansin konsantrasyonları intravenöz infüzyonun sonuna doğru gözlenirken, mirvetuximab soravtansin uygulamasından sonraki ikinci günde pik konjuge olmayan DM4 konsantrasyonları gözlenmiştir ve zirve S-metil-DM4 konsantrasyonları mirvetuximab soravtansin uygulamasından yaklaşık 3 gün sonra gözlenmiştir. 1 tedavi küründen sonra

mirvetuximab soravtansin, DM4 ve S-metil-DM4'ün kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. Mirvetuximab soravtansin, DM4 ve S-metil-DM4'ün birikimi, mirvetuximab soravtansin tekrar uygulanmasının ardından minimumdu.

Tablo 6: 6 mg/kg mirvetuximab soravtansin ilk tedavi küründen sonra mirvetuximab soravtansin, konjuge olmayan DM4 ve S-metil DM4'ün maruz kalma parametreleri

	Mirvetuximab soravtansin Ortalaması (±SD)	Konjuge olmayan DM4 Ortalaması (±SD)	S-metil-DM4 Ortalaması (±SD)
Cmax	137,3 (±62,3) µg/mL	4,11 (±2,29) ng/mL	6,98 (±6,79) ng/mL
AUCtau	20,65 (±6,84) h*mg/mL	530 (±245) h*ng/mL	1848 (±1585) h*ng/mL

Cmax = maksimum konsantrasyon, AUCtau = konsantrasyon altındaki alan ve dozlama aralığı boyunca zaman eğrisi (21 gün).

Emilim

Mirvetuximab soravtansin intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Diğer uygulama yolları ile yapılan hiçbir çalışma yoktur.

Dağıtım

Mirvetuximab soravtansin'in ortalama (±SD) kararlı durum dağılım hacmi 2,63 (±2,98) L'dir. DM4 ve S-metil DM4'ün insan plazma proteinine bağlanması *in vitro* >%99'dur.

Biyotransformasyon

Mirvetuximab soravtansin'in monoklonal antikor kısmının katabolik yollarla küçük peptitlere metabolize edilmesi beklenmektedir. Konjuge olmayan DM4 ve S-metil-DM4, CYP3A4 tarafından metabolizmaya uğrar. İnsan plazmasında, DM4 ve S-metil DM4, mirvetuximab soravtansin AUC'lerinin sırasıyla yaklaşık % 0,4 ve% 1,4'ünü oluşturan ana dolaşımdaki metabolitler olarak tanımlıdır.

Eliminasyon

Mirvetuximab soravtansin'in ortalama (±SD) toplam plazma klirensi 18,9 (±9,8) ml/saattir. İlk dozdan sonra mirvetuximab soravtansin'in ortalama terminal faz yarı ömrü 4,9 gündür. Konjuge olmayan DM4 için ortalama (±SD) toplam plazma klirensi 14,5 (±4,5) ml/saat ve ortalama terminal faz yarı ömrü 2,8 gündür. S-metil-DM4 için ortalama (±SD) toplam plazma klirensi 5,3 (±3,4) L/saat ve ortalama terminal faz yarı ömrü 5,1 gündür. In vitro ve klinik olmayan in vivo çalışmalar, DM4 ve S-metil-DM4'ün öncelikle CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini ve dışkıda biliyer atılım yoluyla elimine edildiğini göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

İntravenöz infüzyonu takiben, mirvetuximab soravtansinin maruziyeti, 3.3 ila 7 mg/kg vücut ağırlığı (TBW) doz aralığında doz ile yaklaşık olarak orantılı olarak artmıştır; önerilen terapötik doz olan 6 mg/kg ayarlanmış ideal vücut ağırlığı (AIBW) bu aralıktadır. 0.15 ila 2 mg/kg TBW gibi düşük doz aralığında, doz arttıkça klerens (CL) azalmış ve bu durum, hedefe yönelik ilaç dağılımı gibi doyurulabilir bir eliminasyon mekanizmasını önermektedir.

Özel popülasyonlar

Mirvetuximab soravtansin farmakokinetiğinde yaş (32 ila 89 yaş), ırk (Beyaz, Siyah veya Asyalı), vücut ağırlığı (36 ila 136 kg), hafif karaciğer yetmezliği (total bilirubin ≤ULN ve herhangi bir AST >ULN veya total bilirubin >1 ila 1,5 kat ULN ve herhangi bir AST) veya hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliğine (CLcr ≥30 ve <90 mLcr) bağlı olarak klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. /dak). Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği (herhangi bir AST ile toplam bilirubin >1,5 ULN) veya şiddetli

böbrek yetmezliği (CLcr 15 ila 30 mL/dak) olan hastalarda mirvetuximab soravtansin'in farmakokinetiği bilinmemektedir.

İlaç etkileşimi çalışmaları

In vitro çalışmalar

Sitokrom P450 (CYP) enzimleri: Konjuge olmayan DM4, zamana bağlı bir CYP3A4 inhibitörüdür. Konjuge olmayan DM4 ve S-metil DM4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A'nın doğrudan inhibitörleri değildir. DM4 ve S-metil DM4, CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ün indükleyicileri değildir.

Taşıyıcı sistemler: Konjuge olmayan DM4 ve S-metil DM4, P-gp'nin substratlarıdır ancak P-gp'nin inhibitörleri değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sinomolgus maymunlarında tek doz mirvetuximab soravtansin uygulaması ile tanımlanan hedef organlar, kemik iliği ve lenfoid dokunun deri ve hücresel tükenmesi ile sınırlıdır. Sinomolgus maymunlarında ve Hollanda kuşaklı tavşanlarda tekrarlanan dozlama ayrıca kornea mikrokistleri, kornea epitelinin pigmentasyonu, zayıflaması ve dejenerasyonu/nekrozu dahil olmak üzere oftalmik bulguları göstermiştir. Bu bulgular doz yoğunluğuna (doz ve program) bağımlıdır ve daha az genel bulgu ve 3 haftalık dozlama programında (klinik doz programı) gözlemlenen bu bulgulara iyileşme vardır.

Mirvetuximab soravtansin veya DM4 ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

DM4 ve S-metil DM4, bakteriyel ters mutasyon (ames) testinde mutajenik değildir. DM4 ve S-metil DM4, polikromatik eritrositlerde mikronüklelelele sonuçlanmıştır.

Mirvetuximab soravtansin ile üreme veya gelişimsel hayvan toksisitesi çalışması yapılmamıştır.

Mirvetuximab soravtansin veya DM4 ile doğurganlık çalışmaları yapılmamıştır. ELAHERE'nin insan doğurganlığı üzerindeki etkisi hakkında veri yoktur. Bununla birlikte, ELAHERE'nin etki mekanizması mikrotübül bozulmasına ve hızla bölünen hücrelerin ölümüne yol açtığı göz önüne alındığında, ilaçla ilgili doğurganlık etkileri potansiyeli vardır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyel asetik asit (E260)

Sodyum asetat (E262)

Sükroz

Polysorbat 20 (E432)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ELAHERE, sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyonluk çözelti ile uyumsuzdur. Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

Açılmamış flakon

5 yıl

Seyreltilmiş çözelti

Seyreltmeden sonra kimyasal ve fiziksel stabilite, 15 °C — 25 °C'de 8 saat veya 2 °C — 8 °C'de 24 saat ve ardından 15 °C — 25 °C'de 8 saat süreyle 1 mg/mL ile 2 mg/mL arasında gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, seyreltme yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskini ortadan kaldırmadığı sürece, ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım süresindeki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında dik pozisyondan saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için flakon dış karton kutusunda saklanmalıdır.

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 mL konsantre içeren kraliyet mavisi polipropilen kapaklı alüminyum contalı butil kauçuk tıpalı Tip I cam flakon

Her bir kutuda bir flakon bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ELAHERE sitotoksik bir tıbbi üründür. Uygulanabilir özel taşıma ve imha prosedürlerini takip edin.

Hazırlık

- Doz (mg), hastanın ayarlanmış ideal vücut ağırlığına göre hesaplanmalı; gerekli toplam çözelti hacmi (mL) ve ihtiyaç duyulan ELAHERE flakon sayısı belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Tam doz uygulaması için birden fazla flakon kullanılması gerekmektedir. Tam doz için birden fazla flakon gerekecektir.
- ELAHERE flakonlarını buzdolabından çıkarın ve oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.
- Parenteral tıbbi ürünler, uygulama öncesinde, çözelti ve kabın uygun olması halinde, partikül madde ve renk değişikliği açısından dikkatlice görsel olarak değerlendirilmelidir. ELAHERE, berrak veya hafif opak görünümlü ve renksiz bir çözeltidir.
- Çözeltide renk değişikliği veya bulanıklaşma varsa, veya yabancı partikül içermekte ise bu tıbbi ürün kullanılmamalıdır.
- Her bir flakon, seyreltme için hesaplanan doz hacminin çekilmesinden önce nazikçe çevirerek ve dikkatlice görsel olarak inceleyiniz. Flakonlar çalkalanmamalıdır.
- Aseptik teknik kullanılarak, seyreltme için hesaplanan ELAHERE doz hacmi flakondan çekilmelidir. Her bir flakon, etiketlenen miktarın tam olarak çekilebilmesini sağlayacak şekilde fazla hacim (overfill) içerir.
- ELAHERE koruyucu madde içermez ve yalnızca tek dozluk kullanıma uygundur. Flakonda kalan kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Seyreltme

- ELAHERE uygulanmadan önce % 5 glikoz ile 1 mg/mL ila 2 mg/mL nihai konsantrasyona kadar seyreltilmelidir.
- ELAHERE, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür infüzyon çözeltisi ile uyumlu değildir. ELAHERE diğer tıbbi ürünlerle veya intravenöz sıvılarla karıştırılmamalıdır.
- Nihai aktif madde konsantrasyonunun elde edilebilmesi için gerekli olan 5% glikoz hacmi belirlenmelidir. Fazla olan 5% glikoz, önceden doldurulmuş intravenöz torbadan çıkarılmalı veya hesaplanan miktardaki 5% glikoz steril, boş bir intravenöz torbaya eklenmelidir. Sonrasında, hesaplanan ELAHERE doz hacmi intravenöz torbaya ilave edilmelidir.

- Seyreltilmiş çözelti, torba yavaşça birkaç kez alt üst edilerek karıştırılır ve homojen karışım sağlanır. Torba kesinlikle çalkalanmamalı veya kuvvetlice sarsılmamalıdır.
- Seyreltilmiş infüzyon çözeltisinin hemen kullanılmayacağı durumlarda, 6.3 bölümüne uygun şekilde saklanmalıdır. Eğer solüsyon buzdolabında muhafaza edildiyse, uygulama öncesinde infüzyon torbasının oda sıcaklığına ulaşmasına izin verilmelidir. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, seyreltilmiş infüzyon çözeltileri 8 saat içerisinde (infüzyon süresi dahil) uygulanmalıdır.
- Hazırlanan infüzyon çözeltisi dondurulmamalıdır.

Uygulama

- ELAHERE intravenöz infüzyon torbası, uygulama öncesinde partikül ve renkte bozulma açısından görsel olarak kontrol edilmelidir.
- ELAHERE uygulanmadan önce premedikasyon tedaviler uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).
- ELAHERE sadece intravenöz infüzyon yoluyla, 0.2 veya 0.22 µm polietersülfon (PES) in-line filtre kullanılarak uygulanmalıdır. Diğer membran türleri kullanılmamalıdır.
- Di-2-etilheksil ftalat (DEHP) içeren cihazlarla uygulama yapılmasından kaçınılmalıdır.
- Başlangıç dozu, 1 mg/dk hızda intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. 1 mg/dk'da 30 dakika boyunca iyi tolere edilirse, infüzyon hızı 3 mg/dk'ya yükseltilebilir. 3 mg/dk'da 30 dakika boyunca iyi tolere edilirse, hız 5 mg/dk'ya kadar yükseltilebilir.
- Önceki dozda infüzyonla ilişkili reaksiyon gelişmemişse, sonraki infüzyonlara tolere edilen en yüksek hızdan başlanabilir ve tolere edildiği sürece maksimum 5 mg/dk'ya kadar artırılabilir.
- İnfüzyonun ardından, tam dozun verilmesini sağlamak için intravenöz hattı %5 glikoz ile yıkanmalıdır. Diğer intravenöz sıvılarla yıkama yapılmamalıdır.

İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbvie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir / İstanbul

Tel : 0216 633 23 00

Faks : 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

2026/301

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ