

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELAHERE 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg mirvetuximab soravtansine.
Een flacon bevat 100 mg mirvetuximab soravtansine in 20 ml.

Mirvetuximab soravtansine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) gericht tegen folaatreceptor-alfa (FR α). Het ADC bestaat uit een anti-FR α -monoklonaal antilichaam (subtype IgG1) dat met behulp van DNA-recombinatietechniek wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen) en via een splitsbare binding (butaanzuur, 4-(2-pyridinyldithio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidiny)-ester) wordt gekoppeld aan maytansinoïde DM4, een antitubulinemiddel. Mirvetuximab soravtansine bevat gemiddeld 3,4 DM4 *payload* moleculen, gebonden aan het anti-FR α -antilichaam.

Hulpstof(fen) met bekend effect.

Dit geneesmiddel bevat 2,11 mg polysorbaat 20 in elke flacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opalescente, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ELAHERE is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met FR α -positieve, platinaresistente hooggradig sereus epitheliale ovarium-, eileider- of primaire peritoneale kanker die eerder één tot drie systemische behandelingschema's hebben gekregen (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

ELAHERE moet worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Selectie van patiënten

Geschikte patiënten moeten een FR α -tumorstatus hebben, gedefinieerd als $\geq 75\%$ levensvatbare tumorcellen die matige (2+) en/of sterke (3+) membraankleuring vertonen door immunohistochemie (IHC), beoordeeld met een CE-gemarkeerde in-vitrodiagnostiek (IVD) dat bedoeld is om dit aan te

tonen. Als er geen IVD met CE-markering beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt.

Dosering

De aanbevolen dosis ELAHERE is 6 mg/kg gecorrigeerd ideaal lichaamsgewicht (*Adjusted Ideal Body Weight*, AIBW), eenmaal per 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Dosering op basis van het AIBW reduceert de variabiliteit in blootstelling voor patiënten met ondergewicht of overgewicht.

De totale dosis ELAHERE wordt berekend op basis van het AIBW van elke patiënt aan de hand van de volgende formule:

$$\text{AIBW} = \text{ideaal lichaamsgewicht (Ideal Body Weight, IBW [kg])} + 0,4 * (\text{werkelijk lichaamsgewicht [kg]} - \text{IBW})$$

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

Voor een vrouwelijke patiënt met een lengte van 165 cm en een gewicht van 80 kg

Bereken eerst het IBW:	$\text{IBW} = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Bereken daarna het AIBW:	$\text{AIBW} = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Premedicatie

Premedicatie voor infusiegerelateerde reacties (IRR's), nausea en braken

De premedicatie in tabel 1 moet vóór elke infusie met ELAHERE worden toegediend om de incidentie en ernst van IRR's, nausea en braken te verlagen.

Tabel 1: Premedicatie vóór elke infusie met ELAHERE

Premedicatie	Toedieningsweg	Voorbeelden (of equivalent)	Tijdstip van toediening vóór de infusie met ELAHERE
Corticosteroïd	intraveneus	dexamethason 10 mg	ten minste 30 minuten voorafgaand
Antihistaminicum	oraal of intraveneus	difenhydramine 25 mg tot 50 mg	
Antipyreticum	oraal of intraveneus	acetaminofen of paracetamol 325 mg tot 650 mg	
Anti-emeticum	oraal of intraveneus	5-HT ₃ -serotoninereceptorantagonist of een geschikt alternatief	vóór elke dosis en na de toediening van de andere premedicatie

Voor patiënten die last hebben van nausea en/of braken, kunnen daarna aanvullende anti-emetica worden overwogen, indien nodig.

Voor patiënten die last hebben van een IRR van graad ≥ 2 , moet aanvullende premedicatie met dexamethason 8 mg tweemaal per dag (BID) (of equivalent) op de dag vóór toediening van ELAHERE worden overwogen.

Oogheelkundig onderzoek en premedicatie

Oogheelkundig onderzoek: Een oogheelkundig onderzoek, waaronder gezichtsscherpte en een spleetlamponderzoek, moet worden gedaan voordat een behandeling met ELAHERE wordt ingesteld en als een patiënt vóór de volgende dosis nieuwe of ergere symptomen aan de ogen krijgt. Bij

patiënten met bijwerkingen aan de ogen van graad ≥ 2 moeten op zijn minst om de andere cyclus en indien klinisch geïndiceerd aanvullende oogheelkundige onderzoeken worden gedaan tot deze bijwerkingen verdwenen zijn of weer de uitgangswaarde hebben.

Oogheelkundige topische steroïden: Voor patiënten bij wie bij een spleetlamponderzoek tekenen van cornea-bijwerkingen (keratopathie) van graad ≥ 2 worden vastgesteld, wordt secundaire profylaxe met oogheelkundige topische steroïden aanbevolen voor daaropvolgende cycli met ELAHERE, tenzij de oogarts van de patiënt vaststelt dat de risico's groter zijn dan de voordelen van een dergelijke therapie.

- Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze steroïde oogdruppels moeten gebruiken op de dag van de infusie en tot en met 7 dagen na de infusie van elke volgende cyclus met ELAHERE (zie tabel 3).
- Patiënten moet worden geadviseerd na toediening van een oogheelkundig topisch steroïd ten minste 15 minuten te wachten voordat ze bevochtigende oogdruppels toedienen.

Tijdens de behandeling met oogheelkundige topische steroïden moet de intraoculaire druk regelmatig worden gemeten en moet regelmatig een spleetlamponderzoek worden uitgevoerd.

Bevochtigende oogdruppels: het wordt aanbevolen om patiënten de instructie te geven dat ze gedurende de gehele behandeling met ELAHERE bevochtigende oogdruppels moeten gebruiken.

Dosisaanpassingen

Vóór het begin van elke cyclus moet de patiënt worden geadviseerd nieuwe symptomen of verergering van symptomen te melden aan de behandelend arts of een daarvoor gekwalificeerde persoon.

Bij patiënten die nieuwe symptomen of verergering van symptomen aan de ogen krijgen, moet vóór de toediening een oogheelkundig onderzoek worden gedaan. De behandelend arts moet vóór de toediening het oogheelkundig onderzoeksrapport van de patiënt controleren en de dosis ELAHERE bepalen op basis van de ernst van de bevindingen in het ergst aangetaste oog.

In tabel 2 en tabel 3 worden dosisverlagingen en -aanpassingen vanwege bijwerkingen weergegeven. Het toedieningsschema moet worden gehandhaafd met een interval van 3 weken tussen de doses.

Tabel 2: Schema voor dosisverlaging

	Dosisniveaus van ELAHERE
Startdosis	6 mg/kg AIBW
Eerste dosisverlaging	5 mg/kg AIBW
Tweede dosisverlaging	4 mg/kg AIBW*

* Permanent stopzetten bij patiënten die 4 mg/kg AIBW niet kunnen verdragen.

Tabel 3: Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Bijwerking	Ernst van de bijwerking*	Dosisaanpassing
Keratitis/keratopathie (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Niet-confluerende oppervlakkige keratitis/keratopathie	Monitoren
	Confluerende oppervlakkige keratitis/keratopathie, een defect van het cornea-epitheel, of verlies van 3 lijnen of meer bij de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte	De dosis onderbreken tot verbetering tot niet-confluerende oppervlakkige keratitis/keratopathie of beter of tot dit verdwenen is, daarna hetzelfde dosisniveau handhaven. Een dosisverlaging overwegen voor patiënten met recidiverende confluerende keratitis/keratopathie ondanks de beste ondersteunende zorg of bij patiënten met een oculaire toxiciteit die langer duurt dan 14 dagen.
	Ulcus van de cornea of stromale opaciteit of beste gecorrigeerde gezichtsscherpte op afstand 6/60 of slechter	De dosis onderbreken tot verbetering tot niet-confluerende oppervlakkige keratitis/keratopathie of beter of tot dit verdwenen is, daarna met één dosisniveau verlagen.
	Corneaperforatie	Permanent stopzetten
Pneumonitis (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 1	Monitoren
	Graad 2	De dosis onderbreken tot graad 1 of lager, daarna hetzelfde dosisniveau handhaven of dosisverlaging overwegen bij recidief, een duur langer dan 28 dagen of naar het oordeel van de arts.
	Graad 3 of 4	Permanent stopzetten
Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 2	De dosis onderbreken tot graad 1 of lager, daarna met één dosisniveau verlagen.
	Graad 3 of 4	Permanent stopzetten
Infusiegerelateerde reacties/overgevoeligheid (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Graad 1	Infusiesnelheid handhaven
	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> De infusie onderbreken en een ondersteunende behandeling toedienen. Na herstel van de symptomen de infusie hervatten op 50% van de vorige snelheid en, als er geen verdere symptomen optreden, de snelheid zo mogelijk verhogen tot de infusie is voltooid. Aanvullende premedicatie toedienen met dexamethason 8 mg oraal BID op de dag vóór de infusie (of lokaal equivalent) voor volgende cycli.

Bijwerking	Ernst van de bijwerking*	Dosisaanpassing
	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> De infusie onmiddellijk stopzetten en een ondersteunende behandeling toedienen. De patiënt adviseren te zorgen dat hij/zij een spoedbehandeling krijgt en onmiddellijk zijn/haar beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op de hoogte te brengen als de infusiegerelateerde symptomen opnieuw optreden na het verlaten van de locatie waar de infusie is toegediend. Permanent stopzetten
Hematologisch (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of 4	De dosis onderbreken tot graad 1 of lager, daarna hervatten bij één dosisniveau lager.
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3	De dosis onderbreken tot graad 1 of lager, daarna hervatten bij één dosisniveau lager.
	Graad 4	Permanent stopzetten

*: Tenzij anders gespecificeerd, volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* van het *National Cancer Institute* (NCI CTCAE), versie 5.0.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van ELAHERE bij pediatrische patiënten voor de indicatie epitheliale ovarium-, eileider- of primaire peritoneale kanker (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing van ELAHERE aanbevolen bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing van ELAHERE aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CLcr] 30 tot < 90 ml/min). ELAHERE is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr 15 tot < 30 ml/min) of terminaal nierfalen. De mogelijke noodzaak van een dosisaanpassing bij deze patiënten kan niet worden bepaald (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing van ELAHERE aanbevolen voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine \leq bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) en aspartaataminotransferase [ASAT] $> ULN$, of totaalbilirubine > 1 tot 1,5 maal ULN ongeacht de ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

ELAHERE moet worden vermeden bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $> 1,5$ ULN ongeacht de ASAT-waarde).

Wijze van toediening

ELAHERE is bedoeld voor intraveneuze infusie bij een snelheid van 1 mg/min. Als dit na 30 minuten goed wordt verdragen, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 3 mg/min. Als 3 mg/min na 30 minuten goed wordt verdragen, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 5 mg/min.

Voor gevallen van onverenigbaarheid, zie rubriek 6.2.

ELAHERE moet worden verdund met 5% glucose voor intraveneuze infusie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

ELAHERE mag uitsluitend worden toegediend als een intraveneuze infusie, met gebruikmaking van een polyethersulfon (PES) in-linefilter van 0,2 of 0,22 µm (zie Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies in rubriek 6.6).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat een cytotoxische component, die covalent gebonden is aan het monoklonale antilichaam (zie Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies in rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Oogaandoeningen

Mirvetuximab soravtansine kan ernstige oculaire bijwerkingen veroorzaken, waaronder visusstoornissen (voornamelijk wazig zien), keratopathie (cornea-aandoeningen), droge ogen, fotofobie en oogpijn (zie rubriek 4.7 en 4.8).

Patiënten moeten worden verwezen naar een oogarts voor een oogheelkundig onderzoek voordat een behandeling met mirvetuximab soravtansine wordt ingesteld.

Vóór het begin van elke cyclus moet de patiënt worden geadviseerd nieuwe oculaire symptomen of verergering van oculaire symptomen te melden aan de behandelend arts of een daarvoor gekwalificeerde persoon.

Als zich symptomen aan de ogen voordoen, moet een oogheelkundig onderzoek worden gedaan, moet het oogheelkundig rapport van de patiënt worden gecontroleerd en kan eventueel de dosis mirvetuximab soravtansine worden aangepast op basis van de ernst van de bevindingen (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van bevochtigende oogdruppels tijdens een behandeling met mirvetuximab soravtansine wordt aanbevolen. Bij patiënten die cornea-bijwerkingen van graad ≥ 2 krijgen, worden oogheelkundige topische steroïden aanbevolen voor daaropvolgende cycli met mirvetuximab soravtansine (zie rubriek 4.2).

De arts moet patiënten monitoren op oculaire toxiciteit en de behandeling met mirvetuximab soravtansine onderbreken, verlagen of permanent stopzetten op basis van de ernst en het aanhouden van oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Patiënten moet worden geadviseerd het gebruik van contactlenzen te vermijden tijdens de behandeling met mirvetuximab soravtansine, tenzij op aanwijzing van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Pneumonitis

Ernstige, levensbedreigende of fatale interstitiële longziekte (ILD), waaronder pneumonitis, kan voorkomen bij patiënten die worden behandeld met mirvetuximab soravtansine (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op pulmonale tekenen en symptomen van pneumonitis, zoals hypoxie, hoesten, dyspneu of interstitiële infiltraten bij radiologische onderzoeken. Infectieuze, neoplastische en andere oorzaken voor dergelijke symptomen moeten worden uitgesloten middels gepaste onderzoeken.

Een behandeling met mirvetuximab soravtansine moet worden onderbroken voor patiënten die aanhoudende of recidiverende pneumonitis van graad 2 ontwikkelen totdat de symptomen verbeterd zijn tot graad ≤ 1 en een dosisverlaging moet worden overwogen. Een behandeling met mirvetuximab soravtansine moet permanent worden stopgezet bij alle patiënten met pneumonitis van graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die asymptomatisch zijn, kan de toediening van mirvetuximab soravtansine worden voortgezet met nauwlettende monitoring.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is voorgekomen bij gebruik van mirvetuximab soravtansine, waaronder bijwerkingen van graad ≥ 3 (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van neuropathie, zoals paresthesie, tintelingen of een branderig gevoel, neuropathische pijn, spierzwakte of dysesthesie. Voor patiënten die nieuwe of verergerende perifere neuropathie hebben, moet de dosis mirvetuximab soravtansine worden onderbroken, verlaagd of permanent stopgezet op basis van de ernst van perifere neuropathie (zie rubriek 4.2).

Embryofoetale toxiciteit

Op basis van zijn werkingsmechanisme kan mirvetuximab soravtansine embryofoetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere patiënt, omdat het een genotoxische stof (DM4) bevat en invloed heeft op actief delende cellen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 7 maanden na de behandeling met mirvetuximab soravtansine (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat 2,11 mg polysorbaat 20 in elke flacon.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is met ELAHERE geen klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd.

DM4 is een substraat van CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van ELAHERE met sterke CYP3A4-remmers kan de blootstelling aan ongeconjugeerd DM4 verhogen (zie rubriek 5.2), waardoor het risico op bijwerkingen van ELAHERE kan toenemen (zie rubriek 4.8). Als gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ceritinib, claritromycine, cobicistat, idelalisib, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, ritonavir, telitromycine, voriconazol) niet kan worden vermeden, moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op bijwerkingen. Sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, rifampicine, carbamazepine) kunnen de blootstelling aan ongeconjugeerd DM4 verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Bij patiënten die zwanger kunnen worden, moet de zwangerschapsstatus worden gecontroleerd voordat een behandeling met mirvetuximab soravtansine wordt ingesteld.

Patiënten die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 7 maanden na de behandeling met mirvetuximab soravtansine.

Zwangerschap

Op basis van zijn werkingsmechanisme kan mirvetuximab soravtansine embryofetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere patiënt, omdat het een genotoxische stof (DM4) bevat en invloed heeft op actief delende cellen (zie rubriek 5.1 en 5.3). Het is bekend dat humaan immunoglobuline G (IgG) de placentabarrière passeert; daarom kan mirvetuximab soravtansine worden overgedragen van de zwangere patiënt naar de in ontwikkeling zijnde foetus. Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over het gebruik van mirvetuximab soravtansine bij zwangere patiënten om op basis daarvan een geneesmiddelgeassocieerd risico te kunnen bepalen. Er is met mirvetuximab soravtansine geen onderzoek uitgevoerd naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren.

Toediening van ELAHERE tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus als zij zwanger worden of willen worden. Patiënten die zwanger zijn geworden, moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts. Als een patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met ELAHERE of binnen 7 maanden na de laatste dosis, wordt nauwlettende monitoring aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of mirvetuximab soravtansine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten, omdat bekend is dat humaan immunoglobuline G (IgG) in de moedermelk terechtkomt. ELAHERE mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven en gedurende 1 maand na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met mirvetuximab soravtansine of DM4. Er zijn geen gegevens over het effect van ELAHERE op de vruchtbaarheid bij mensen. Aangezien het werkingsmechanisme van ELAHERE leidt tot een verstoring van microtubuli en de dood van cellen die zich snel delen, bestaat er echter een kans op geneesmiddelgerelateerde effecten op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ELAHERE heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten tijdens de behandeling met mirvetuximab soravtansine last hebben van visuele stoornissen, perifere neuropathie, vermoeidheid of duizeligheid, moeten ze de instructie krijgen dat ze geen voertuig mogen besturen of machines bedienen totdat is bevestigd dat de symptomen volledig verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen met mirvetuximab soravtansine waren wazig zien (43%), nausea (41%), diarree (39%), vermoeidheid (35%), buikpijn (30%), keratopathie (29%), droge ogen

(27%), obstipatie (26%), braken (23%), verminderde eetlust (22%), perifere neuropathie (20%), hoofdpijn (19%), asthenie (18%), ASAT verhoogd (16%) en artralgie (16%).

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen waren pneumonitis (4%), dunndarmobstructie (3%), darmobstructie (3%), pleurale effusie (2%), buikpijn (2%), dehydratie (1%), obstipatie (1%), nausea (1%), ascites (1%) en trombocytopenie (<1%).

Bijwerkingen die het vaakst leidden tot verlaging of uitstel van de dosis, waren wazig zien (17%), keratopathie (10%), droge ogen (5%), neutropenie (5%), keratitis (4%), cataract (3%), verminderde gezichtsscherpte (3%), trombocytopenie (3%), perifere neuropathie (3%) en pneumonitis (3%).

Permanente stopzetting van de behandeling vanwege een bijwerking kwam voor bij 12% van de patiënten die mirvetuximab soravtansine kregen, waaronder het vaakst bij maagdarmsletselaandoeningen (4%), ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen (3%), bloed- en lymfestelselaandoeningen (1%), zenuwstelselaandoeningen (1%) en oogaandoeningen (1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op gepoolde gegevens van 4 klinische onderzoeken met 682 patiënten met epitheliale ovarium-, eileider- of primaire peritoneale kanker (waarnaar gezamenlijk wordt verwezen als epitheliale ovariumkanker (*Epithelial Ovarian Cancer*, EOC)) die behandeld werden met mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg AIBW, eenmaal per 3 weken toegediend. De mediane duur van behandeling met mirvetuximab soravtansine bedroeg 19,1 weken (bereik: 3-132 weken).

De frequentie van bijwerkingen uit klinische onderzoeken is gebaseerd op de frequentie van bijwerkingen ongeacht de oorzaak, waarbij, na zorgvuldige beoordeling, een oorzakelijk verband tussen het geneesmiddel en de bijwerking op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen, indien relevant, in volgorde van afnemende ernst weergegeven.

Tabel 4: Lijst in tabelvorm van bijwerkingen van alle graden bij patiënten behandeld met mirvetuximab soravtansine in klinisch onderzoek

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie, trombocytopenie
	Vaak	Neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypomagnesiëmie
	Vaak	Hypokaliëmie, dehydratie
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Perifere neuropathie ¹ , hoofdpijn
	Vaak	Dysgeusie, duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Keratopathie ² , cataract ³ , voorval van wazig zien ⁴ , fotofobie, oogpijn, droge ogen ⁵
	Vaak	Ongemak in het oog ⁶
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Pneumonitis ⁷ , dyspneu, hoesten

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, buikpijn ⁸ , obstipatie, abdominale distensie, braken, nausea
	Vaak	Ascites, gastro-oesofageale refluxziekte, stomatitis, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
	Vaak	Myalgie, rugpijn, pijn in extremiteit, spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	Zeer vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd
	Vaak	Bloed alkalische fosfatase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, gewicht verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Infusiegerelateerde reactie/overgevoeligheid ⁹

¹ Perifere neuropathie als gegroepeerde term omvat hypo-esthesie, neuropathie perifeer, neurotoxiciteit, paresthesie, perifere motorische neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

² Keratopathie als gegroepeerde term omvat corneacyste, corneaneerslag, cornea-aandoening, cornea-epitheel microcysten, cornea-epitheel defect, cornea-erosie, cornea-opaciteit, corneapigmentatie, keratitis, keratitis interstitieel, keratopathie, limbale stamceldeficiëntie en keratitis punctata (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

³ Cataract als gegroepeerde term omvat cataract, cataract corticaal en cataract nucleair (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

⁴ Voorval van wazig zien als gegroepeerde term omvat accommodatieafwijking, diplopie, hypermetropie, presbyopie, refractieaandoening, wazig gezichtsvermogen, visusstoornissen, verminderde gezichtsscherpte en glasvochtinsluitels (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

⁵ Droge ogen als gegroepeerde term omvat droge ogen en traanproductie afgenomen (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

⁶ Ongemak in het oog als gegroepeerde term omvat oogirritatie, oogpruritus, vreemd-lichaamgevoel in oog en ongemak in het oog (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

⁷ Pneumonitis als gegroepeerde term omvat interstitiële longziekte, organiserende pneumonie, pneumonitis, longfibrose en respiratoir falen (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

⁸ Buikpijn als gegroepeerde term omvat abdominaal ongemak, buikpijn, pijn laag in de onderbuik en bovenbuikpijn.

⁹ Infusiegerelateerde reactie/overgevoeligheid als gegroepeerde term omvat de gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (*Standardised MedDRA Queries* – SMQ) overgevoeligheid nauw begrensd en overmatig blozen, erytheem, erytheem van het ooglid.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oogaandoeningen

Oculaire bijwerkingen (gegroepeerde termen) kwamen voor bij 59% van de patiënten met EOC die met mirvetuximab soravtansine werden behandeld. Elf procent (11%) van de patiënten had een oculaire bijwerking van graad 3 en < 1% had een voorval van graad 4. De vaakst voorkomende oculaire bijwerkingen van graad ≥ 3 waren wazig zien en keratopathie (beide 5%, gegroepeerde termen) en cataract (4%).

De mediane tijd tot optreden van de eerste oculaire bijwerking bedroeg 5,1 weken (bereik: 0,1 tot 68,6). Bij 53% van de patiënten die een oculair voorval hadden, verdween het voorval volledig (graad 0) en bij 38% was er een partiële verbetering (gedefinieerd als een daling in ernst met één graad of meer ten opzichte van de ergste graad). Bij de laatste follow-up had 0,3% van de patiënten (2/682) een oculaire bijwerking van graad ≥ 3 (1 patiënt met verminderde gezichtsscherpte van graad 3 en 1 patiënt met cataract van graad 4).

Oculaire bijwerkingen leidden tot uitstel van de dosis bij 24% van de patiënten en tot dosisverlaging bij 15% van de patiënten. Oculaire bijwerkingen leidden tot permanente stopzetting van de behandeling met mirvetuximab soravtansine bij 1% van de patiënten.

Pneumonitis

Pneumonitis (gegroepeerde termen) kwam voor bij 10% van de patiënten met EOC die met mirvetuximab soravtansine werden behandeld, waaronder 0,9% van de patiënten (6/682) met een voorval van graad 3 en 0,2% van de patiënten (1/682) met een voorval van graad 4. Twee patiënten (0,3%) overleden als gevolg van respiratoir falen. Een patiënt (0,2%) overleed als gevolg van respiratoir falen bij pneumonitis van graad 1 en longmetastasen, bevestigd bij de autopsie. Een patiënt (0,2%) overleed als gevolg van respiratoir falen van onbekende etiologie zonder gelijktijdige pneumonitis.

De mediane tijd tot optreden van pneumonitis bedroeg 18,1 weken (bereik: 1,6 tot 97,0). Pneumonitis leidde bij 3% van de patiënten tot uitstel van de dosis mirvetuximab soravtansine, bij 1% van de patiënten tot een dosisverlaging en bij 3% van de patiënten tot permanente stopzetting van de behandeling.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie (gegroepeerde termen) kwam voor bij 36% van de patiënten met EOC die met mirvetuximab soravtansine werden behandeld in de klinische onderzoeken; 3% van de patiënten had perifere neuropathie van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van perifere neuropathie bedroeg 5,9 weken (bereik: 0,1 tot 126,7). Perifere neuropathie leidde bij 2% van de patiënten tot uitstel van de dosis mirvetuximab soravtansine, bij 4% van de patiënten tot een dosisverlaging en bij 0,7% van de patiënten tot permanente stopzetting van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen bekende behandeling/geen bekend antidotum beschikbaar voor overdosering van mirvetuximab soravtansine. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet een gepaste symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, andere monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten. ATC-code: L01FX26

Werkingsmechanisme

Mirvetuximab soravtansine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat. Het antilichaam is een bewerkte IgG1 dat gericht is tegen folatreceptor-alfa (FR α). De functie van het antilichaamgedeelte bestaat uit het binden aan FR α dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van ovariumkankercellen. DM4 is een remmer van microtubuli en is gebonden aan het antilichaam middels een splitsbare binding. Bij binding aan FR α wordt mirvetuximab soravtansine geïnternaliseerd, waarna DM4 intracellulair vrijkomt via proteolytische splitsing. DM4 verstoort het netwerk van microtubuli binnen de cel, wat leidt tot stopzetting van de celcyclus en apoptotische celdood.

Farmacodynamische effecten

Elektrofysiologie van het hart

Op basis van resultaten van de analyse van concentratie-QTc leidde mirvetuximab soravtansine bij de goedgekeurde aanbevolen dosis niet tot gemiddelde stijgingen van > 10 msec van het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek IMGN853-0416 (MIRASOL)

De werkzaamheid en veiligheid van mirvetuximab soravtansine is onderzocht in onderzoek IMGN853-0416, een open-label, actief gecontroleerd, gerandomiseerd, tweearmig fase 3-multicenteronderzoek bij patiënten met platinareistente, gevorderde, hooggradige sereuze epitheliale ovariumkanker, primaire peritoneale kanker of eileiderkanker bij wie de tumor (inclusief bewaard weefsel) FR α -positief was zoals bepaald middels de FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx-assay ($\geq 75\%$ van de levensvatbare tumorcellen met matige (2) en/of sterke (3) intensiteit van membraankleuring middels immunohistochemie (IHC)).

Platinareistente ziekte werd gedefinieerd als recidiverende EOC binnen 6 maanden na de laatste dosis platinatherapie.

Patiënten met primaire platinarefractaire ziekte, patiënten met ECOG ≥ 2 en patiënten met een actieve of chronische cornea-aandoening, een oculaire aandoening waarbij behandeling op dat moment noodzakelijk was, perifere neuropathie van graad ≥ 2 of niet-infectieuze ILD/pneumonitis werden uitgesloten van het onderzoek.

Patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel ELAHERE 6 mg/kg AIBW i.v. (N=227) op dag 1 van elke 3 weken durende cyclus of een van de volgende chemotherapieën (N=226) zoals voorafgaand aan de randomisatie beslist door de onderzoeker:

- paclitaxel (Pac) 80 mg/m² toegediend één keer per week binnen een cyclus van 4 weken;
- gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD) 40 mg/m² toegediend één keer om de 4 weken;
- topotecan (Topo) 4 mg/m² toegediend op dag 1, 8 en 15 om de 4 weken of gedurende 5 opeenvolgende dagen in een dosis van 1,25 mg/m² op dag 1-5 van elke cyclus van 21 dagen.

De randomisatie werd gestratificeerd volgens het aantal voorafgaande therapielijnen (1 vs. 2 vs. 3) en volgens de keuze van chemotherapie door de onderzoeker (IC chemotherapie) (Pac vs. PLD vs. Topo). De behandeling werd toegediend tot ziekteprogressie, overlijden, intrekken van de toestemming of onverdraagbare toxiciteit.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was progressievrije overleving (*Progression Free Survival*, PFS) op basis van de beoordeling door de onderzoeker met behulp van de RECIST 1.1-criteria. De beoordeling van het objectieve responspercentage (*Objective Response Rate*, ORR) en de algehele overleving (*Overall Survival*, OS) waren de belangrijkste secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid.

In totaal werden 453 patiënten gerandomiseerd. De mediane leeftijd was 63 jaar (bereik: 29 tot 88 jaar) en de patiënten waren voornamelijk witte patiënten (66%; 12% Aziatisch). De meeste patiënten (80%) hadden ovariumkanker van epitheliale oorsprong; 11% had eileiderkanker; 8% had primaire peritoneale kanker; alle (100%) waren van hooggradige sereuze histologie. Ongeveer de helft van de patiënten (47%) had 3 voorafgaande systemische therapieën gekregen, 39% had 2 voorafgaande therapielijnen gekregen en 14% van de patiënten had 1 voorafgaande therapielijijn gekregen. De meerderheid van de patiënten had voorafgaand een poly-ADP-ribose-polymeraseremmer (PARP-remmer) (55%) en voorafgaand bevacizumab (62%) gekregen. Het platinavrije interval na de meest recente therapielijijn bedroeg ≤ 3 maanden bij 41% van de patiënten en 3 tot 6 maanden bij 58% van de patiënten. Vijfenvijftig procent (55%) van de patiënten had een ECOG-prestatiestatus van 0 en 44% had een ECOG van 1.

De primaire analyse toonde een statistisch significante verbetering in PFS en OS voor patiënten die werden gerandomiseerd naar ELAHERE in vergelijking met IC chemotherapie.

Tabel 5 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van onderzoek IMGN853-0416 (MIRASOL).

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van onderzoek IMGN853-0416

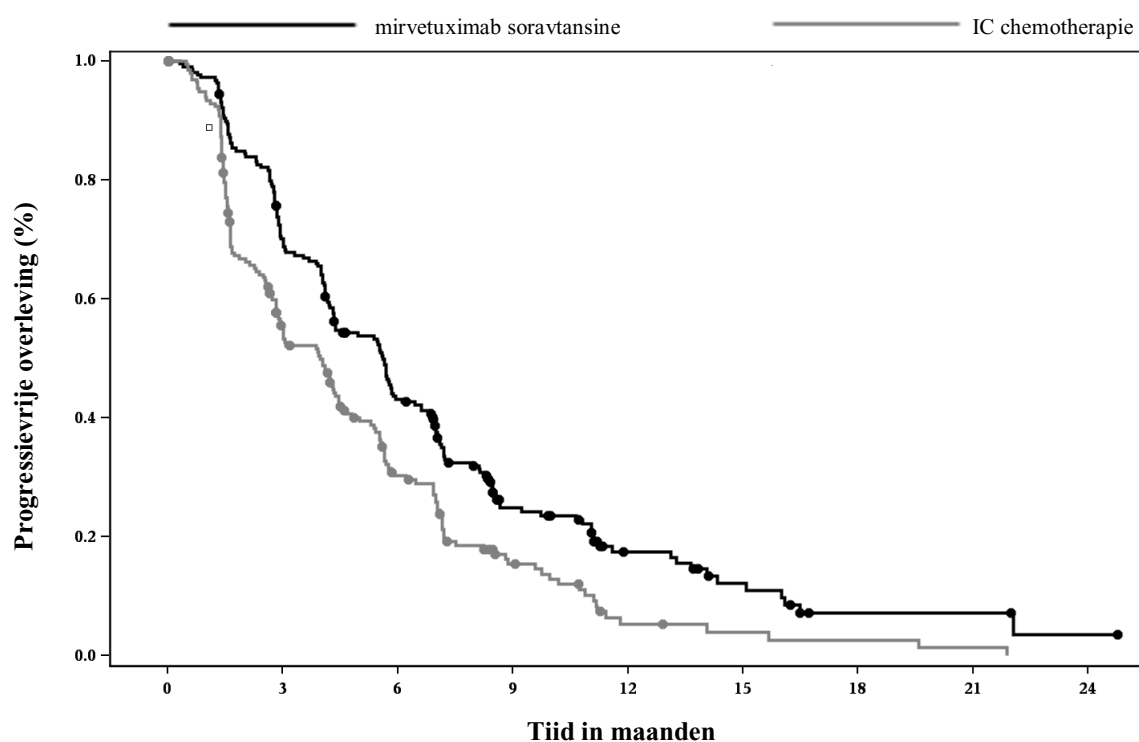
Werkzaamheidsparameter	ELAHERE N=227	IC chemotherapieën N=226
Progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door de onderzoeker		
Aantal voorvallen (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediaan, maanden (95%-BI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Hazardratio (95%-BI)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-waarde	< 0,0001	
Algehele overleving (OS)		
Aantal voorvallen (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediaan, maanden (95%-BI)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Hazardratio (95%-BI)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-waarde	0,0046*	

Afkapdatum 06 maart 2023

*: vooraf vastgelegde grens voor werkzaamheid = 0,01313; 2-zijdig (gecorrigeerd volgens het waargenomen aantal overlijdens 204).

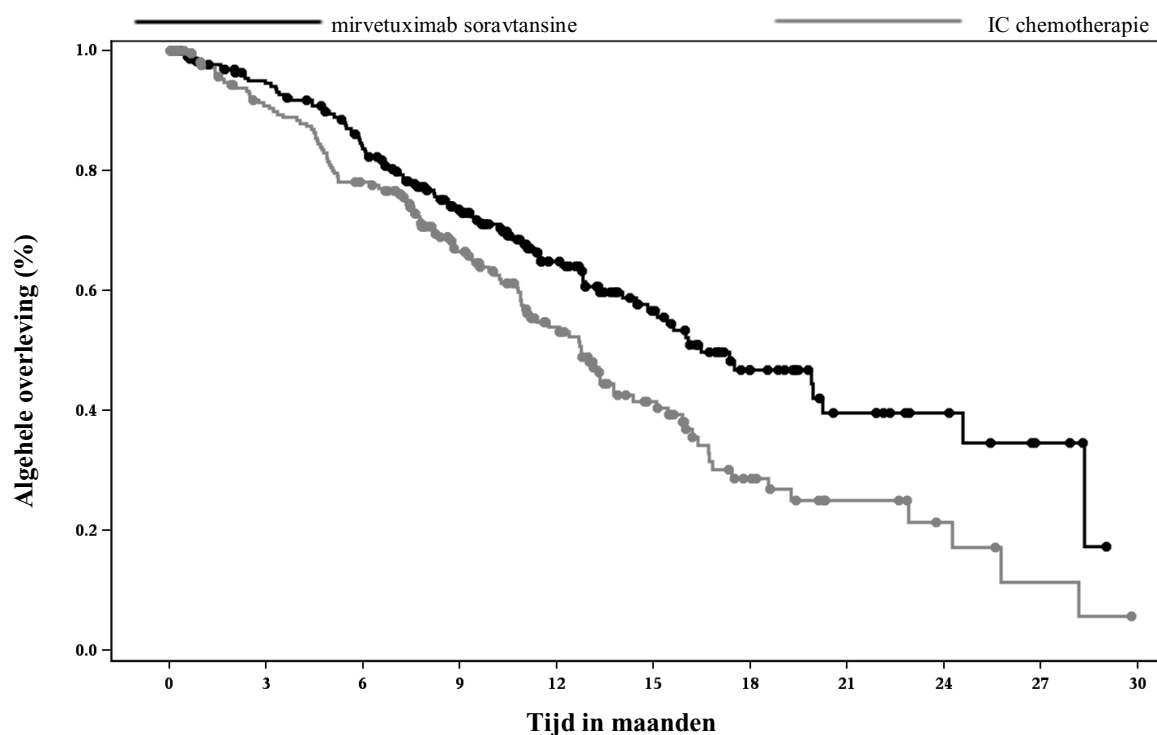
De Kaplan-Meier-curves voor door de onderzoeker beoordeelde PFS (mediane follow-up van 11,2 maanden) en OS (mediane follow-up van 13,1 maanden) worden weergegeven in figuur 1 en figuur 2.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving volgens behandelingsgroep in MIRASOL (intent-to-treat-populatie)



	Aantal blootgesteld aan risico								
Mirvetuximab soravtansine	227	151	89	38	18	10	3	3	1
IC chemotherapie	226	98	48	19	5	3	2	1	0

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor algehele overleving volgens behandelingsgroep in MIRASOL (intent-to-treat-populatie)



	Aantal blootgesteld aan risico										
Mirvetuximab soravtansine	227	204	175	128	82	53	28	15	9	4	0
IC chemotherapie	226	185	157	107	68	39	18	9	5	2	0

Bij een aanvullende beschrijvende analyse met een mediane follow-up van 20,3 maanden waren de OS-resultaten consistent met de primaire analyse.

Immunogeniciteit

Er werden vaak antilichamen tegen het geneesmiddel (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) gedetecteerd. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een effect van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid, hoewel de gegevens nog beperkt zijn.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ELAHERE in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van ovariumcarcinoom, behandeling van eileidercarcinoom en behandeling van peritoneumcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek werd gekenmerkt nadat patiënten doseringen van mirvetuximab soravtansine van 0,161 mg/kg tot 8,71 mg/kg AIBW (d.w.z. 0,0268 maal tot 1,45 maal de goedgekeurde aanbevolen dosering van 6 mg/kg AIBW) toegediend hadden gekregen, tenzij anders vermeld.

Tabel 6 geeft een samenvatting van de blootstellingsparameters van mirvetuximab soravtansine, ongeconjugeerd DM4 en zijn metaboliet S-methyl-DM4 na toediening na de eerste cyclus (3 weken) van mirvetuximab soravtansine 6 mg/kg aan patiënten. Piekconcentraties van mirvetuximab soravtansine werden waargenomen tegen het einde van de intraveneuze infusie, terwijl piekconcentraties van ongeconjugeerd DM4 werden waargenomen op de tweede dag na toediening van mirvetuximab soravtansine en de piekconcentraties van S-methyl-DM4 ongeveer 3 dagen na toediening van mirvetuximab soravtansine. *Steady-state* concentraties van mirvetuximab soravtansine, DM4 en S-methyl-DM4 werden bereikt na 1 behandelcyclus. De accumulatie van mirvetuximab soravtansine, DM4 en S-methyl-DM4 was minimaal na herhaalde toediening van mirvetuximab soravtansine.

Tabel 6: Blootstellingsparameters van mirvetuximab soravtansine, ongeconjugeerd DM4 en S-methyl-DM4 na de eerste behandelcyclus met 6 mg/kg mirvetuximab soravtansine

	Mirvetuximab soravtansine Gemiddelde (\pm SD)	Ongeconjugeerd DM4 Gemiddelde (\pm SD)	S-methyl-DM4 Gemiddelde (\pm SD)
C_{\max}	137,3 (\pm 62,3) μ g/ml	4,11 (\pm 2,29) ng/ml	6,98 (\pm 6,79) ng/ml
AUC_{τ}	20,65 (\pm 6,84) uur*mg/ml	530 (\pm 245) uur*ng/ml	1848 (\pm 1585) uur*ng/ml

C_{\max} = maximale concentratie, AUC_{τ} = gebied onder de concentratie-tijdcurve voor het doseringsinterval (21 dagen).

Absorptie

Mirvetuximab soravtansine wordt met een intraveneuze infusie toegediend. Er is geen onderzoek uitgevoerd met andere toedieningswegen.

Distributie

Het gemiddelde (\pm SD) *steady-state* distributievolume van mirvetuximab soravtansine was 2,63 (\pm 2,98) l. De binding van DM4 en S-methyl-DM4 aan humaan plasma-eiwit bedroeg *in vitro* > 99%.

Biotransformatie

Naar verwachting wordt het monoklonaal-antilichaamgedeelte van mirvetuximab soravtansine via katabole routes gemetaboliseerd tot kleine peptiden. Ongeconjugeerd DM4 en S-methyl-DM4 ondergaan metabolisme door CYP3A4. In humaan plasma werden DM4 en S-methyl-DM4 geïdentificeerd als de belangrijkste circulerende metabolieten, die respectievelijk ongeveer 0,4% en 1,4% van de AUC's van mirvetuximab soravtansine vertegenwoordigden.

Eliminatie

De gemiddelde (\pm SD) totale plasmaklaring van mirvetuximab soravtansine bedroeg 18,9 (\pm 9,8) ml/uur. De gemiddelde halfwaardetijd van mirvetuximab soravtansine tijdens de eindfase na de eerste dosis was 4,9 dagen. Voor het ongeconjugeerde DM4 bedroeg de gemiddelde (\pm SD) totale plasmaklaring 14,5 (\pm 4,5) ml/uur en de gemiddelde halfwaardetijd tijdens de eindfase was 2,8 dagen. Voor S-methyl-DM4 bedroeg de gemiddelde (\pm SD) totale plasmaklaring 5,3 (\pm 3,4) l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd tijdens de eindfase was 5,1 dagen. In-vitro- en niet-klinische in-vivo-onderzoeken geven aan dat DM4 en S-methyl-DM4 voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en worden geëlimineerd via biliaire excretie in de feces.

Speciale populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van mirvetuximab soravtansine op basis van leeftijd (32 tot 89 jaar), ras (wit, zwart of Aziatisch), lichaamsgewicht (36 tot 136 kg), lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine \leq ULN en iedere ASAT-waarde $>$ ULN of totaalbilirubine $>$ 1 tot 1,5 maal ULN en iedere ASAT-waarde) of een lichte tot matige nierfunctiestoornis (CLcr \geq 30 en $<$ 90 ml/min).

De farmacokinetiek van mirvetuximab soravtansine bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $>$ 1,5 ULN ongeacht de ASAT-waarde) of een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr 15 tot 30 ml/min) is niet bekend.

Onderzoek naar geneesmiddelinteracties

In-vitro-onderzoek

Cytochroom P450 (CYP)-enzymen: Ongeconjugeerd DM4 is een tijdsafhankelijke remmer van CYP3A4. Ongeconjugeerd DM4 en S-methyl-DM4 zijn geen directe remmers van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A. DM4 en S-methyl-DM4 zijn geen inductoren van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

Transporteiwitsystemen: Ongeconjugeerd DM4 en S-methyl-DM4 zijn substraten van P-gp, maar geen remmers van P-gp.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De doelorganen die zijn geïdentificeerd met toediening van een enkele dosis mirvetuximab soravtansine bij cynomolgusapen, waren beperkt tot de huid en cellulaire depletie van het beenmerg en lymfoïde weefsel. Herhaalde dosering bij cynomolgusapen en Hollander konijnen duidde ook op oogheelkundige bevindingen, waaronder corneamicrocysten, pigmentatie, verzwakking en degeneratie/necrose van het cornea-epitheel. Deze bevindingen waren afhankelijk van dosisintensiteit (dosis en schema), waarbij er in totaal minder bevindingen en herstel van deze bevindingen werden waargenomen in het 3 weken durende doseringsschema (het klinische doseringsschema).

Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met mirvetuximab soravtansine of DM4.

DM4 en S-methyl-DM4 waren niet mutageen in de Ames-test (bacteriële terugmutatie). DM4 en S-methyl-DM4 leidden tot micronuclei in polychromatische erythrocyten.

Er is met mirvetuximab soravtansine geen onderzoek uitgevoerd naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren.

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met mirvetuximab soravtansine of DM4. Er zijn geen gegevens over het effect van ELAHERE op de vruchtbaarheid bij mensen. Aangezien het werkingsmechanisme van ELAHERE echter leidt tot verstoring van de microtubuli en de dood van snel delende cellen, bestaat er een kans op geneesmiddelgerelateerde effecten op de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijn (E260)
Natriumacetaat (E262)
Sucrose
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

ELAHERE is niet verenigbaar met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) - oplossing voor infusie. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

5 jaar

Verdunde oplossing

Na verdunning is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond tussen 1 mg/ml en 2 mg/ml gedurende 8 uur bij 15 °C-25 °C of 24 uur bij 2 °C-8 °C gevolgd door 8 uur bij 15 °C-25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van verdunning het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Rechtopstaand bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacon type I met een butylrubber stop en een aluminium verzegeling met een koningsblauwe polypropyleen flipdop, die 20 ml concentraat voor oplossing bevat.

Verpakkingsgrootte van 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ELAHERE is een cytotoxisch geneesmiddel. Volg de speciale procedures voor hanteren en verwijderen.

Bereiden

- Bereken de dosis (mg) (op basis van het AIBW van de patiënt), het totale benodigde volume van de oplossing (ml) en het aantal benodigde flacons van ELAHERE (zie rubriek 4.2). Voor een volledige dosis is meer dan één flacon nodig.
- Neem de flacons van ELAHERE uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur komen.
- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en de verpakking dit toelaten. ELAHERE is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze oplossing.
- Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is, of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn.
- Zwenk elke flacon voorzichtig en inspecteer deze voordat u het berekende volume voor de dosis ELAHERE optrekt voor daaropvolgende verdere verdunning. De flacon niet schudden.
- Trek met gebruikmaking van een aseptische techniek het berekende volume voor de dosis ELAHERE op voor daaropvolgende verdere verdunning.
- ELAHERE bevat geen conserveermiddelen en is uitsluitend bedoeld voor een enkele dosis. Voer alle ongebruikte oplossing die in de flacon overblijft af.

Verdunnen

- Vóór toediening moet ELAHERE worden verdund met 5% glucose tot een eindconcentratie van 1 mg/ml tot 2 mg/ml.
- ELAHERE is niet verenigbaar met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) - oplossing voor infusie. ELAHERE mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of intraveneuze vloeistoffen.
- Bepaal het volume van 5% glucose dat nodig is om de uiteindelijke concentratie van de verdunde werkzame stof te bereiken. Verwijder het teveel aan 5% glucose uit een voorgevulde infuuszak of voeg het berekende volume van 5% glucose toe aan een steriele, lege infuuszak. Voeg daarna het berekende volume van de dosis ELAHERE toe aan de infuuszak.
- Meng de verdunde oplossing voorzichtig door de zak langzaam meerdere keren om te keren om te zorgen dat de oplossing gelijkmatig wordt verdeeld. Niet schudden of roeren.
- Als de verdunde oplossing voor infusie niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de oplossing worden bewaard zoals vermeld in rubriek 6.3. Indien de infuuszak is bewaard in de koelkast, laat hem dan vóór toediening op kamertemperatuur komen. Na bewaring in de koelkast moeten de verdunde oplossingen voor infusie binnen 8 uur (inclusief infusietijd) worden toegediend.
- De bereide oplossing voor infusie niet in de vriezer bewaren.

Toedienen

- Inspecteer vóór toediening de zak met ELAHERE voor intraveneuze infusie op vreemde deeltjes en verkleuring.
- Premedicatie moet vóór de toediening van ELAHERE worden toegediend (zie rubriek 4.2).
- ELAHERE mag uitsluitend worden toegediend als intraveneuze infusie, met gebruikmaking van een polyethersulfon (PES) in-linefilter van 0,2 of 0,22 µm. Niet vervangen door andere membraanmaterialen.
- Het gebruik van toedieningshulpmiddelen die di-2-ethylhexylftalaat (DEHP) bevatten, moet worden vermeden.
- De aanvangsdosis moet worden toegediend als een intraveneuze infusie bij een snelheid van 1 mg/min. Als dit goed wordt verdragen na 30 minuten bij 1 mg/min, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 3 mg/min. Als dit goed wordt verdragen na 30 minuten bij 3 mg/min, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 5 mg/min.

- Als er met de vorige dosis geen infusiegerelateerde reacties optreden, moeten daaropvolgende infusies worden gestart bij de maximale verdragen snelheid en kunnen deze worden verhoogd tot een maximale infusiesnelheid van 5 mg/min, als dit goed wordt verdragen.
- Na de infusie moet de infuuslijn worden doorgespoeld met 5% glucose om ervoor te zorgen dat de volledige dosis is toegediend. Gebruik geen andere intraveneuze vloeistoffen voor doorspoelen.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1866/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ELAHERE 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
mirvetuximab soravtansine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg mirvetuximab soravtansine. Eén flacon bevat 100 mg mirvetuximab soravtansine in 20 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: ijsazijn (E260), natriumacetaat (E262), sucrose, polysorbaat 20 (E432), water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
100 mg/20 ml
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch
Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1866/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ELAHERE 5 mg/ml steriel concentraat
mirvetuximab soravtansine
IV gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IV gebruik na verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/20 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

ELAHERE, 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

mirvetuximab soravtansine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ELAHERE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe moet dit middel worden bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ELAHERE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is ELAHERE?

ELAHERE is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof mirvetuximab soravtansine bevat.

ELAHERE wordt gebruikt voor het behandelen van volwassenen met eierstokkanker, eileiderkanker (een van de twee lange, smalle buizen die de eierstokken met de baarmoeder verbinden) of primaire buikvlieskanker (kanker die zich vormt in het weefsel dat de buikwand en de organen in de buik bedekt, en daar niet is uitgezaaid vanuit een ander deel van het lichaam). Het wordt gebruikt bij patiënten bij wie de kankercellen een eiwit op het oppervlak hebben dat bekend staat als folaatreceptor-alfa (FR α), die eerder niet hebben gereageerd of niet langer meer reageren op een behandeling met chemotherapie op basis van 'platina', en die al een tot drie eerdere behandelingen hebben gekregen.

Hoe werkt ELAHERE?

De werkzame stof in ELAHERE, mirvetuximab soravtansine, bestaat uit een monoklonaal antilichaam dat is gekoppeld aan een kankergeneesmiddel. Het monoklonale antilichaam is een eiwit dat het FR α -eiwit op de kankercellen herkent en zich eraan hecht. Wanneer dit gebeurt, dringt mirvetuximab soravtansine de kankercel binnen en laat het kankergeneesmiddel DM4 vrij. DM4 stopt dan het normale groeiproces van de kankercellen. Dit kan helpen om kankercellen te doden en de verspreiding van de ziekte te stoppen.

Uw arts zorgt ervoor dat u een test heeft gehad die bevestigt dat u in aanmerking komt om ELAHERE te krijgen. Deze test wordt gedaan op weefsel van uw tumor. Als er weefsel van u beschikbaar is van een eerdere operatie of biopsie, is het mogelijk dat dit bewaarde materiaal wordt getest. Als u geen weefsel heeft dat eerder is afgenomen, is voor deze test een tumorbiopsie nodig.

Heeft u vragen over de werking van ELAHERE of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u ELAHERE niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige **voordat u ELAHERE toegediend krijgt**, als u:

- problemen heeft met uw gezichtsvermogen of ogen, waarvoor een actieve behandeling of controle nodig is
- zenuwbeschadiging in de armen en benen heeft; klachten kunnen bestaan uit gevoelloosheid, tintelingen of zwakte
- zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. ELAHERE kan schadelijk zijn voor een ongeboren baby als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt.

Zoek met spoed medische hulp als u tijdens de behandeling een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft (zie rubriek 4):

- **Oogproblemen.** Dit middel kan ernstige oogproblemen geven, zoals verlies van het gezichtsvermogen, beschadiging van het hoornvlies (de transparante laag aan de voorkant van het oog; keratopathie), droge ogen, abnormale gevoeligheid van de ogen voor licht (fotofobie) of oogpijn. Voordat u met de behandeling start, moet u langsgaan bij een oogspecialist. Het is belangrijk dat u telkens vóór het begin van een behandelcyclus alle nieuwe oogproblemen of oogproblemen die erger worden meldt. Het advies is om druppels te gebruiken om de ogen te bevochtigen tijdens de behandeling. Als u bepaalde bijwerkingen krijgt die van invloed zijn op de ogen, kan uw arts extra oogdruppels met corticosteroïden aanbevelen. U mag geen contactlenzen gebruiken tijdens de behandeling met ELAHERE, tenzij op advies van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zie 'Oogzorg' in rubriek 3 voor meer informatie.
- **Ontsteking in de longen.** Patiënten die worden behandeld met dit middel kunnen ernstige, levensbedreigende vorming van littekens in de longen (interstitiële longziekte), waaronder een ontsteking van de longen krijgen. Uw arts zal u controleren op tekenen van longontsteking. Vertel het uw arts als u last krijgt van hoesten, een piepende ademhaling, pijn op de borst of ademhalingsmoeilijkheden.
- **Zenuwbeschadiging in armen en benen.** Zenuwbeschadiging in armen en benen kan ernstig en hevig zijn, en kan voorkomen bij een behandeling met dit middel. Uw arts zal u controleren op tekenen van zenuwbeschadiging. Vertel het uw arts als u verschijnselen van zenuwbeschadiging krijgt, zoals gevoelloosheid, tintelingen, prikkelingen (paresthesie), branderigheid, pijn, spierzwakte en een verstoorde gevoeligheid van de huid (dysesthesie) in uw armen of benen.
- **Reacties door het infuus.** Er zijn reacties door het infuus voorgekomen met dit middel. Om het risico van deze reacties tot een minimum te beperken, geeft uw arts u bepaalde geneesmiddelen. Zie 'Geneesmiddelen die vóór het infuus worden gegeven' in rubriek 3. In geval van ernstige reacties zal uw arts het infuus onmiddellijk stopzetten en krijgt u een ondersteunende behandeling.

Heeft u last van een van de hierboven vermelde ernstige bijwerkingen, dan is het mogelijk dat uw arts de behandeling onderbreekt of verlaagt totdat de klachten verdwenen zijn. Of, bij ernstiger gevallen, dat uw arts de behandeling definitief stopzet.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen of jongeren tot 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet krijgen, omdat het niet onderzocht is bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ELAHERE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die op medisch voorschrift of vrij verkrijgbaar zijn, vitaminen en kruidensupplementen. Bepaalde geneesmiddelen hebben namelijk invloed op de manier waarop ELAHERE werkt. Bovendien kan ELAHERE invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken.

Bij de volgende geneesmiddelen is het risico op bijwerkingen groter omdat de hoeveelheid ELAHERE in het bloed wordt verhoogd. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- ceritinib (kankergeneesmiddel voor het behandelen van niet-kleincellige longkanker)
- claritromycine (een antibioticum voor het behandelen van bacteriële infecties)
- cobicistat, ritonavir (antivirale geneesmiddelen voor het behandelen van hiv/aids)
- idelalisib (kankergeneesmiddel voor het behandelen van bepaalde soorten bloedkanker)
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (antischimmelmiddelen voor het behandelen van schimmelinfecties)
- nefazodon (geneesmiddel tegen depressie)
- telitromycine (een antibioticum voor het behandelen van een longontsteking opgelopen in de leefomgeving)

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectief middel (anticonceptie) gebruiken zodat ze niet zwanger kunnen worden tijdens de behandeling en tot 7 maanden na de laatste dosis ELAHERE.

Zwangerschap

Dit middel kan schadelijk zijn voor een ongeboren baby als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, omdat het een stof bevat die genen en snelgroeïende cellen kan beschadigen. Daarom wordt het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap niet aanbevolen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel of binnen zeven maanden na het stoppen van de behandeling, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Als u zwanger kunt worden, wordt u gevraagd om een zwangerschapstest te doen voordat u start met een behandeling met ELAHERE.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en tot 1 maand na de laatste dosis. ELAHERE kan in de moedermelk terechtkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn met dit middel geen onderzoeken gedaan naar de vruchtbaarheid, en er zijn geen gegevens over het effect van het geneesmiddel op de vruchtbaarheid. Door de manier waarop het geneesmiddel werkt, is er echter bij gebruik van dit geneesmiddel een kans op problemen met de vruchtbaarheid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines. Heeft u last van wazig zien, zenuwbeschadiging die pijn, gevoelloosheid of een zwak gevoel in uw handen, armen of voeten, vermoeidheid of duizeligheid veroorzaakt, dan mag u niet rijden, geen gereedschap gebruiken en geen machines bedienen totdat uw klachten helemaal verdwenen zijn.

ELAHERE bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

ELAHERE bevat polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 2,11 mg polysorbaat 20 in elke flacon. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u een bekende allergie heeft.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Een arts of verpleegkundige met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker geeft u ELAHERE.

Uw arts berekent uw dosis op basis van uw lichaamsgewicht. U krijgt ELAHERE toegediend met een infuus (een druppelinfuus) in uw ader (intraveneus) gedurende 2 tot 4 uur. U krijgt dit één keer om de 3 weken (dit wordt een ‘behandelcyclus van 21 dagen’ genoemd). Uw arts bepaalt hoeveel cycli u nodig heeft.

Geneesmiddelen die vóór het infuus worden gegeven

Ongeveer 30 minuten vóór elk infuus geeft uw arts u de volgende geneesmiddelen:

- corticosteroïden (zoals dexamethason) om ontstekingen te helpen voorkomen
- antihistaminen (zoals difenhydramine) om allergische reacties te helpen voorkomen
- antipyretica (zoals paracetamol) om koorts te verlagen

Heeft u eerder last gehad van bijwerkingen door het infuus, dan is het ook mogelijk dat u de dag vóór uw infuus corticosteroïden krijgt.

Vóór elke dosis en daarna wanneer het nodig is, geeft uw arts u ook een geneesmiddel tegen misselijkheid en overgeven.

Oogzorg

Een oogspecialist zal **uw ogen onderzoeken** voordat u start met een behandeling met ELAHERE.

- Heeft u nieuwe oogproblemen of zijn uw oogproblemen erger geworden, dan is het belangrijk dat u dat telkens vóór het begin van een behandelcyclus meldt bij uw arts of oogspecialist. Krijgt u last van matige of ernstige oogproblemen tijdens de behandeling, dan is het mogelijk dat uw arts de dosering van uw behandeling verlaagt totdat de problemen verbeteren.
- Heeft u verschijnselen en klachten die erop duiden dat problemen in uw ogen erger worden, dan is het mogelijk dat uw arts de behandeling met ELAHERE aanpast, onderbreekt of definitief stopzet.

Contactlenzen

- Draag geen contactlenzen tijdens de behandeling met dit middel, tenzij uw arts of oogspecialist heeft gezegd dat het mag.

Oogdruppels

- Het wordt aanbevolen dat u tijdens de behandeling met ELAHERE bevochtigende oogdruppels gebruikt wanneer dat nodig is.
- Heeft u last van matige of ernstige bijwerkingen aan uw ogen, dan is het mogelijk dat uw arts u aanraadt om plaatselijke oogdruppels met steroïden te gebruiken.
- Het is belangrijk dat u de instructie van uw arts over het gebruik van oogdruppels met steroïden volgt, en dat u ten minste 15 minuten wacht na het gebruik van de plaatselijke oogdruppels met steroïden voordat u de bevochtigende oogdruppels gebruikt.

Veranderingen in uw dosis als u bijwerkingen heeft

Heeft u last van bijwerkingen, dan zal uw arts uw dosis ELAHERE aanpassen (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Uw arts of gespecialiseerd verpleegkundige geeft u het infuus, daarom is een overdosering onwaarschijnlijk. Heeft u per ongeluk te veel van het geneesmiddel toegediend gekregen, dan zal uw arts de nodige maatregelen nemen om u te controleren en u ondersteuning te bieden.

Is er een dosis ELAHERE overgeslagen?

Bent u uw afspraak vergeten of heeft u uw afspraak overgeslagen, bel dan uw arts of uw behandelcentrum om zo snel mogelijk een nieuwe afspraak te maken. Wacht niet tot uw volgende geplande bezoek. Voor een zo effectief mogelijke behandeling is het heel belangrijk dat u geen dosis overslaat, tenzij uw arts dit aanbeveelt.

Als u stopt met de behandeling met dit middel

Stop niet met de behandeling zonder eerst uw arts te hebben gesproken.

Doorgaans zijn voor de therapie met ELAHERE een aantal behandelcycli nodig. Hoeveel infusen u krijgt, hangt af van hoe uw kanker op de behandeling reageert. Daarom moet u ELAHERE blijven krijgen, ook als u merkt dat uw klachten verbeteren, totdat uw arts beslist dat de behandeling met ELAHERE moet worden stopgezet.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met dit geneesmiddel.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk, of zoek met spoed medische hulp als u tijdens of na de behandeling een van de volgende bijwerkingen heeft:

- **Oogproblemen** (zeer vaak – komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers): verschijnselen of klachten kunnen zijn: schade aan het hoornvlies, de doorzichtige laag van het oog (keratopathie), troebel worden van de ooglenzen (cataract), wazig zien, gevoeligheid voor licht (fotofobie), pijn aan de ogen en droge ogen.
- **Ontsteking in de longen** (zeer vaak – komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers): verschijnselen of klachten kunnen zijn: moeite met ademen, hoesten, te weinig zuurstof in uw bloed waardoor u in de war of rusteloos kan zijn, snelle hartslag, blauwachtige huid, of littekens in de longen die op een röntgenfoto te zien zijn.
- **Zenuwbeschadiging in de armen en benen** (zeer vaak – komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers): verschijnselen en klachten van zenuwbeschadiging kunnen zijn: een prikkelend, tintelend of branderig gevoel, pijn vanwege zenuwbeschadiging, zwakke spieren, en een onaangenaam, abnormaal gevoel bij aanraking, met name in uw armen of benen.
- **Reacties door het infuus/overgevoeligheid** (vaak – komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers): verschijnselen en klachten van reacties die verband houden met het infuus kunnen zijn: lage bloeddruk, koorts, koude rillingen, misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, licht gevoel in het hoofd, moeite met ademen, piepende ademhaling, huiduitslag, blozen, zwelling van het gezicht of rondom de ogen, niezen, jeuk, spier- of gewrichtspijn.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- infectie van de urinewegen (infectie van de delen van het lichaam die urine verzamelen en afvoeren)
- te weinig rode bloedcellen, wat vermoeidheid en een bleke huid kan veroorzaken (anemie)
- te weinig bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (trombocytopenie)
- afgenomen eetlust
- laag gehalte aan magnesium in het bloed; klachten zijn: misselijkheid, gevoel van zwakte, spiertrekkingen, krampen of onregelmatige hartslag (hypomagnesiëmie)
- hoofdpijn
- opgezwollen buik (abdominale distensie)
- buikpijn
- diarree
- verstopping
- zich misselijk voelen (nausea)
- overgeven
- pijn aan de gewrichten (artralgie)
- moeheid
- bloedonderzoeken waarbij een stijging wordt gezien van de bloedwaarden van de enzymen aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT), wat duidt op problemen met de lever

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- te weinig neutrofielen, een type witte bloedcellen die infecties bestrijden (neutropenie)
- laag gehalte aan kalium in het bloed, wat kan leiden tot gevoel van zwakte, spierkrampen, tintelingen en verstoord hartritme (hypokaliëmie)
- uitdroging
- moeite met in slaap vallen en doorslapen, en een slechte kwaliteit van slaap (insomnia)
- smaakstoornis (dysgeusie)
- gevoel van duizelig zijn
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- ophoping van vocht in de buik (ascites)
- aandoening waarbij maagzuur omhoog komt in de slokdarm (gastro-oesofageale refluxziekte)
- ontsteking van de binnenwand van de mond (stomatitis)
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (dyspepsie)
- hoog gehalte aan bilirubine in het bloed (hyperbilirubinemie) wat kan leiden tot geel worden van de huid of ogen
- jeuk (pruritus)
- spierpijn (myalgie)
- rugpijn
- pijn in armen, handen, benen en voeten
- spierspasmen
- bloedonderzoeken waarbij een stijging wordt gezien van de bloedwaarden van alkalische fosfatase (AF) en gamma-glutamyltransferase (GGT), wat duidt op problemen met de lever
- gewichtsverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe moet dit middel worden bewaard?

De arts en apotheker in het ziekenhuis of de kliniek bewaren ELAHERE.

De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De flacons rechtopstaand bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Als de verdunde oplossing voor infusie niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan bij kamertemperatuur (15 °C-25 °C) gedurende maximaal 8 uur (inclusief infusietijd), of in de koelkast (2 °C-8 °C) gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door kamertemperatuur (15 °C-25 °C) gedurende maximaal 8 uur (inclusief infusietijd).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing troebel of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. De ziekenhuisapotheker gooit geneesmiddelen weg die niet meer gebruikt worden. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mirvetuximab soravtansine.
- De andere stoffen in dit middel zijn ijsazijn (E260), natriumacetaat (E262), sucrose, polysorbaat 20 (E432) en water voor injecties (zie rubriek 2).

Hoe ziet ELAHERE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het geneesmiddel is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze oplossing. Het wordt geleverd in een glazen flacon met een rubberen stop, een aluminium verzegeling en koningsblauwe flipdop.

Elke verpakking bevat 1 flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

Abbvie Sp. z o.o.

Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om naar deze bijsluiter te luisteren of een exemplaar in <braille>, <met grote letters> of <audio> aan te vragen.

--

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

ELAHERE is een cytotoxisch geneesmiddel. Volg de speciale procedures voor hanteren en verwijderen.

Bereiden

- Bereken de dosis (mg) (op basis van het gecorrigeerd ideale lichaamsgewicht (AIBW) van de patiënt), het totale benodigde volume van de oplossing (ml) en het aantal benodigde flacons van ELAHERE. Voor een volledige dosis is meer dan één flacon nodig.
- Neem de flacons van ELAHERE uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur komen.
- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en de verpakking dit toelaten. ELAHERE is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze oplossing.
- Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is, of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn.
- Zwenk elke flacon voorzichtig en inspecteer deze voordat u het berekende volume voor de dosis ELAHERE optrekt voor daaropvolgende verdere verdunning. De flacon niet schudden.
- Trek met gebruikmaking van een aseptische techniek het berekende volume voor de dosis ELAHERE op voor daaropvolgende verdere verdunning.
- ELAHERE bevat geen conserveermiddelen en is uitsluitend bedoeld voor een enkele dosis. Voer alle ongebruikte oplossing die in de flacon overblijft af.

Verdunnen

- Vóór toediening moet ELAHERE worden verdund met 5% glucose tot een eindconcentratie van 1 mg/ml tot 2 mg/ml.
- ELAHERE is niet verenigbaar met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) - oplossing voor infusie. ELAHERE mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of intraveneuze vloeistoffen.
- Bepaal het volume van 5% glucose dat nodig is om de uiteindelijke concentratie van de verdunde werkzame stof te bereiken. Verwijder het teveel aan 5% glucose uit een voorgevulde infuuszak of voeg het berekende volume van 5% glucose toe aan een steriele, lege infuuszak. Voeg daarna het berekende volume van de dosis ELAHERE toe aan de infuuszak.

- Meng de verdunde oplossing voorzichtig door de zak langzaam meerdere keren om te keren om te zorgen dat de oplossing gelijkmatig wordt verdeeld. Niet schudden of roeren.
- Na verdunning is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond tussen 1 mg/ml en 2 mg/ml gedurende 8 uur bij 15 °C –25 °C of 24 uur bij 2 °C–8 °C gevolgd door 8 uur bij 15 °C –25 °C.
- Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van verdunning het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
- Als de verdunde oplossing voor infusie niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de oplossing worden bewaard zoals vermeld in rubriek 6.3 van de Samenvatting van de productkenmerken. Indien de infuuszak is bewaard in de koelkast, laat hem dan vóór toediening op kamertemperatuur komen. Na bewaring in de koelkast moeten de verdunde oplossingen voor infusie binnen 8 uur (inclusief infusietijd) worden toegediend.
- De bereide oplossing voor infusie niet in de vriezer bewaren.

Toedienen

- Inspecteer vóór toediening de zak met ELAHERE voor intraveneuze infusie op vreemde deeltjes en verkleuring.
- Premedicatie moet vóór de toediening van ELAHERE worden toegediend (zie rubriek 4.2).
- ELAHERE mag uitsluitend worden toegediend als intraveneuze infusie, met gebruikmaking van een polyethersulfon (PES) in-linefilter van 0,2 of 0,22 µm. Niet vervangen door andere membraanmaterialen.
- Het gebruik van toedieningshulpmiddelen die di-2-ethylhexylftalaat (DEHP) bevatten, moet worden vermeden.
- De aanvangsdosis moet worden toegediend als een intraveneuze infusie bij een snelheid van 1 mg/min. Als dit goed wordt verdragen na 30 minuten bij 1 mg/min, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 3 mg/min. Als dit goed wordt verdragen na 30 minuten bij 3 mg/min, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 5 mg/min.
- Als er met de vorige dosis geen infusiegerelateerde reacties optreden, moeten daaropvolgende infusies worden gestart bij de maximale verdragen snelheid en kunnen deze worden verhoogd tot een maximale infusiesnelheid van 5 mg/min, als dit goed wordt verdragen.
- Na de infusie moet de intraveneuze lijn worden doorgespoeld met 5% glucose om ervoor te zorgen dat de volledige dosis is toegediend. Gebruik geen andere intraveneuze vloeistoffen voor doorspoelen.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.