

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELAHERE® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Mirvetuximab-Soravtansin.

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Mirvetuximab-Soravtansin in 20 ml.

Mirvetuximab-Soravtansin ist ein gegen FR α gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody-drug conjugate*, ADC). Das ADC besteht aus einem monoklonalen Anti-FR α -Antikörper des IgG1-Subtyps, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt und über einen spaltbaren Linker (Butansäure, 4-(2-Pyridinyldithio)-2-sulfo-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidiny)-Ester) an ein Maytansinoid DM4, einen Antitubulinwirkstoff, gebunden ist. Mirvetuximab-Soravtansin enthält durchschnittlich 3,4 DM4 Payload-Moleküle, die an den Anti-FR α -Antikörper gebunden sind.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,11 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opalisierende, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ELAHERE als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ELAHERE muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Auswahl der Patientinnen

Bei infrage kommenden Patientinnen muss der FR α -Status des Tumors vorliegen, definiert als Nachweis von $\geq 75\%$ der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC), be-

wertet durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum (IVD), das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von ELAHERE beträgt 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht (*adjusted ideal body weight*, AIBW) einmal alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion bis zur Progression der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Eine auf dem AIBW basierende Dosierung reduziert die Expositionsvariabilität bei Patientinnen, die entweder unter- oder übergewichtig sind.

Die Gesamtdosis von ELAHERE wird auf der Grundlage des AIBWs der einzelnen Patientin anhand der folgenden Formel berechnet:

Siehe Formel

Prämedikation

Prämedikation bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusion related reactions, IRRs), Übelkeit und Erbrechen
 Vor jeder ELAHERE-Infusion sind die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel als Prämedikation zu verabreichen, um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRRs, Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren.

Siehe Tabelle 1

Bei Patientinnen, bei denen es zu Übelkeit und/oder Erbrechen kommt, können nach Bedarf zusätzliche Antiemetika in Betracht gezogen werden.

Bei Patientinnen, bei denen eine IRR vom Grad ≥ 2 auftritt, ist eine zusätzliche Prämedikation mit 8 mg Dexamethason zweimal täglich (*bis in die*, BID) (oder Äquivalent) am Tag vor der Verabreichung von ELAHERE in Betracht zu ziehen.

Augenuntersuchung und Prämedikation
Augenuntersuchung: Vor Einleitung der Behandlung mit ELAHERE und wenn bei einer

Patientin vor der nächsten Dosis neue oder sich verschlechternde Augensymptome auftreten, ist eine augenärztliche Untersuchung einschließlich der Bestimmung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung durchzuführen. Bei Patientinnen mit Nebenwirkungen am Auge \geq Grad 2 sind mindestens in jedem zweiten Zyklus und wie klinisch angezeigt zusätzliche Augenuntersuchungen durchzuführen, bis sie abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt sind.

Am Auge angewendete topische Steroide: Bei Patientinnen, bei denen bei der Spaltlampenuntersuchung Anzeichen von Nebenwirkungen an der Hornhaut \geq Grad 2 (Keratopathie) festgestellt wurden, wird für die nachfolgenden Zyklen von ELAHERE eine sekundäre Prophylaxe mit am Auge angewendeten topischen Steroiden empfohlen, es sei denn, der Augenarzt der Patientin entscheidet, dass die Risiken den Nutzen einer solchen Therapie überwiegen.

- Die Patientinnen sind anzuweisen, bei allen nachfolgenden Zyklen von ELAHERE am Tag der Infusion und an den folgenden 7 Tagen steroidhaltige Augentropfen anzuwenden (siehe Tabelle 3).
- Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, nach der Anwendung der topischen Steroide am Auge mindestens 15 Minuten zu warten, bevor sie benetzende Augentropfen einträufeln.

Während der Behandlung mit topischen Steroiden am Auge müssen regelmäßig eine Messung des Augeninnendrucks und eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden.

Benetzende Augentropfen: Es wird empfohlen, die Patientinnen anzuweisen, während der gesamten Behandlung mit ELAHERE benetzende Augentropfen zu verwenden.

Dosisanpassungen

Vor Beginn jedes Zyklus sind die Patientinnen darauf hinzuweisen, alle neuen oder sich verschlechternden Symptome dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

Formel:

AIBW = Idealkörpergewicht (IBW [kg]) + 0,4*(Tatsächliches Gewicht [kg] – IBW)
 Weibliches IBW [kg] = 0,9*Körpergröße [cm] – 92

Für eine Patientin, die 165 cm groß und 80 kg schwer ist:

Zunächst das IBW berechnen:	IBW = 0,9*165 – 92 = 56,5 kg
Dann das AIBW berechnen:	AIBW = 56,5 + 0,4*(80 – 56,5) = 65,9 kg

Tabelle 1: Prämedikation vor jeder ELAHERE-Infusion

Prämedikation	Art der Verabreichung	Beispiele (oder Äquivalent)	Verabreichungszeit vor der ELAHERE-Infusion
Corticosteroid	Intravenös	Dexamethason 10 mg	Mindestens 30 Minuten vorher
Antihistaminikum	Oral oder intravenös	Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	
Antipyretikum	Oral oder intravenös	Acetaminophen oder Paracetamol 325 mg bis 650 mg	
Antiemetikum	Oral oder intravenös	5-HT ₃ -Serotoninrezeptorantagonist oder geeignete Alternativen	Vor jeder Dosis und nach der Verabreichung der anderen Prämedikation

Bei Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Augensymptome entwickeln, ist vor der Verabreichung eine Augenuntersuchung durchzuführen. Vor der Verabreichung muss der behandelnde Arzt den Bericht zur Augenuntersuchung der Patientin prüfen und die Dosis von ELAHERE auf der Grundlage des Schweregrads der Befunde an dem am stärksten betroffenen Auge festlegen.

In Tabelle 2 und Tabelle 3 sind die vorzunehmenden Reduktionen und Änderungen der Dosis bei Nebenwirkungen beschrieben. Das Verabreichungsschema mit einem Abstand von drei Wochen zwischen den Dosen ist beizubehalten.

Siehe Tabellen 2 und 3

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen gibt es keinen relevanten Nutzen von ELAHERE für die Behandlung von epithelalem Ovarial-, Tuben-

Tabelle 2: Schema zur Dosisreduktion

	ELAHERE-Dosisstufen
Anfangsdosis	6 mg/kg AIBW
Erste Dosisreduktion	5 mg/kg AIBW
Zweite Dosisreduktion	4 mg/kg AIBW*

* Dauerhaft absetzen bei Patientinnen, die 4 mg/kg AIBW nicht vertragen.

oder primärem Peritonealkarzinom (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patientinnen

Bei Patientinnen ≥ 65 Jahren wird keine Dosisanpassung von ELAHERE empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance [CrCl] 30 bis < 90 ml/min) wird keine Dosisanpassung von ELAHERE empfohlen. ELAHERE wurde nicht bei Patientinnen mit

schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15 bis < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Daher kann eine mögliche Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patientinnen nicht bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin \leq obere Normalgrenze [upper limit of normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1-$ bis $1,5$ -faches der ULN und jeglicher AST-Wert) wird keine Dosisanpas-

Tabelle 3: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad der Nebenwirkung*	Dosisanpassung
Keratitis/Keratopathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Nicht konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie	Überwachen.
	Konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie, Defekt des Hornhautepithels oder Verlust von ≥ 3 Linien beim bestkorrigierten Visus	Behandlung pausieren, bis eine Besserung zu einer nicht konfluierenden oberflächlichen Keratitis/Keratopathie oder einem besseren Zustand oder ein vollständiges Abklingen eingetreten ist, dann mit gleicher Dosisstufe fortfahren. Bei Patientinnen mit rezidivierender konfluierender Keratitis/Keratopathie trotz bestmöglicher unterstützender Therapie oder bei Patientinnen mit Okulotoxizität, die länger als 14 Tage anhält, ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.
	Hornhautulkus oder Stroma-Opazität oder bestkorrigierter Fernvisus 6/60 oder schlechter	Behandlung pausieren, bis eine Besserung zu einer nicht konfluierenden oberflächlichen Keratitis/Keratopathie oder einem besseren Zustand oder ein vollständiges Abklingen eingetreten ist, dann um eine Dosisstufe reduzieren.
	Hornhautperforation	Dauerhaft absetzen.
Pneumonitis (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 1	Überwachen.
	Grad 2	Behandlung pausieren, bis \leq Grad 1 erreicht ist, dann mit gleicher Dosisstufe fortfahren. Dosisreduktion bei Rückfall/rezidivierender Pneumonitis oder Dauer > 28 Tage oder nach Ermessen des behandelnden Arztes in Betracht ziehen.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen.
Periphere Neuropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 2	Behandlung pausieren, bis \leq Grad 1 erreicht ist, dann um eine Dosisstufe reduzieren und mit Behandlung fortfahren.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen.
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion/Überempfindlichkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Grad 1	Infusionsrate beibehalten.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. • Nach Abklingen der Symptome Infusion mit 50 % der vorherigen Infusionsrate fortsetzen. Wenn keine weiteren Symptome auftreten, ist die Infusionsrate adäquat zu erhöhen, bis die Infusion abgeschlossen ist. • Bei künftigen Zyklen am Tag vor der Infusion zusätzliche Prämedikation mit 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich (oder lokales Äquivalent).
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion sofort abbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. • Patientin anweisen, sich in Notfallbehandlung zu begeben und unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn die infusionsbedingten Symptome nach der Entlassung aus dem Infusionsbereich erneut auftreten. • Dauerhaft absetzen.
Hämatologische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder 4	Behandlung pausieren, bis \leq Grad 1 erreicht ist, dann mit um eine Stufe reduzierter Dosis fortfahren.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3	Behandlung pausieren, bis \leq Grad 1 erreicht ist, dann um eine Dosisstufe reduzieren und mit Behandlung fortfahren.
	Grad 4	Dauerhaft absetzen.

* Sofern nicht anders angegeben gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5 (gemeinsamen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des National Cancer Institute (NCI CTCAE), Version 5.0).

sung von ELAHERE empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN bei jeglichem AST-Wert) ist die Anwendung von ELAHERE zu vermeiden.

Art der Anwendung

ELAHERE ist als intravenöse Infusion mit einer Rate von 1 mg/min vorgesehen. Bei guter Verträglichkeit nach 30 Minuten kann die Infusionsrate auf 3 mg/min erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit nach 30 Minuten bei 3 mg/min kann die Infusionsrate auf 5 mg/min erhöht werden.

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

ELAHERE muss mit 5%iger Glukose-Lösung zur intravenösen Infusion verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

ELAHERE darf ausschließlich als intravenöse Infusion unter Verwendung eines 0,2- oder 0,22-µm-Inline-Filters aus Polyethersulfon (PES) verabreicht werden (siehe besondere Hinweise zur Handhabung und für die Beseitigung in Abschnitt 6.6).

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist (siehe besondere Hinweise zur Handhabung und für die Beseitigung in Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Augenerkrankungen

Mirvetuximab-Soravtansin kann schwere Nebenwirkungen am Auge hervorrufen, darunter Sehverschlechterung (vorwiegend verschwommenes Sehen), Keratopathie (Hornhauterkrankungen), trockenes Auge, Photophobie und Augenschmerzen (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Patientinnen sind vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin zur Augenuntersuchung an einen Augenarzt zu überweisen.

Vor Beginn jedes Zyklus sind die Patientinnen darauf hinzuweisen, alle neuen oder sich verschlechternden Augensymptome dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

Wenn Augensymptome auftreten, ist eine Augenuntersuchung durchzuführen, der augenärztliche Bericht der Patientin ist zu überprüfen und die Dosis von Mirvetuximab-Soravtansin kann je nach Schweregrad der

Befunde angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin benetzende Augentropfen anzuwenden. Bei Patientinnen, die Nebenwirkungen an der Hornhaut ≥ Grad 2 entwickeln, wird für nachfolgende Zyklen mit Mirvetuximab-Soravtansin die Anwendung von topischen Steroiden am Auge empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

Der Arzt muss die Patientin auf Okulotoxizität hin überwachen und Mirvetuximab-Soravtansin je nach Schweregrad und Fortdauer der Nebenwirkungen am Auge aussetzen, die Dosis reduzieren oder dauerhaft absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin die Verwendung von Kontaktlinsen zu vermeiden, es sei denn, dies wird vom medizinischen Fachpersonal angeordnet.

Pneumonitis

Bei Patientinnen, die mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt werden, kann eine schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD), einschließlich Pneumonitis, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patientinnen sind auf pulmonale Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen, die Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate auf radiologischen Befunden umfassen können. Infektiöse, neoplastische und andere Ursachen für solche Symptome sind durch geeignete Untersuchungen auszuschließen.

Die Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin muss bei Patientinnen, die eine anhaltende oder rezidivierende Pneumonitis vom Grad 2 entwickeln, ausgesetzt werden, bis die Symptome auf ≤ Grad 1 abgeklungen sind. Zudem ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen. Mirvetuximab-Soravtansin ist bei allen Patientinnen mit Pneumonitis vom Grad 3 oder 4 dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Asymptomatische Patientinnen können die Gabe von Mirvetuximab-Soravtansin unter engmaschiger Überwachung fortsetzen.

Periphere Neuropathie

Unter Mirvetuximab-Soravtansin trat eine periphere Neuropathie auf, einschließlich Reaktionen vom Grad ≥ 3 (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patientinnen sind auf Anzeichen und Symptome einer Neuropathie wie Parästhesie, Kribbeln oder Brennen, neuropathische Schmerzen, Muskelschwäche oder Dysästhesie zu überwachen. Bei Patientinnen mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie ist die Mirvetuximab-Soravtansin-Dosis je nach Schweregrad der peripheren Neuropathie auszusetzen, zu reduzieren oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Embryofetale Toxizität

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Mirvetuximab-Soravtansin bei Verabreichung an schwangere Patientinnen zur Schädigung des Embryos/Fetus führen, da es eine ge-

notoxische Verbindung (DM4) enthält und sich aktiv teilende Zellen beeinflusst.

Gebärfähige Patientinnen müssen während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin und für 7 Monate nach der letzten Anwendung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,11 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ELAHERE durchgeführt.

DM4 ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von ELAHERE mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber unkonjugiertem DM4 erhöhen (siehe Abschnitt 5.2), was das Risiko von Nebenwirkungen von ELAHERE erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.8). Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ceritinib, Clarithromycin, Cobiciclat, Idelalisib, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol, Ritonavir, Telithromycin, Voriconazol) nicht vermieden werden kann, sind die Patientinnen engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) können die Exposition gegenüber unkonjugiertem DM4 verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung

Bei gebärfähigen Patientinnen ist vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin der Schwangerschaftsstatus zu überprüfen.

Gebärfähige Patientinnen müssen während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin und für 7 Monate nach der letzten Anwendung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Mirvetuximab-Soravtansin bei Verabreichung an schwangere Patientinnen zur Schädigung des Embryos/Fetus führen, da es eine genotoxische Verbindung (DM4) enthält und sich aktiv teilende Zellen beeinflusst (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3). Humanes Immunglobulin G (IgG) passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; daher kann Mirvetuximab-Soravtansin potenziell von der schwangeren Patientin auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden. Es liegen keine Humandaten zur Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin bei Schwangeren vor, sodass die entsprechenden Risiken des Arzneimittels nicht beurteilt werden können. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Mirvetuximab-Soravtansin durchgeführt.

Die Anwendung von ELAHERE bei Schwangeren wird nicht empfohlen und die Patientinnen sind über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren, wenn sie schwanger werden oder schwanger werden möchten. Patientinnen, die unter Therapie schwanger werden, müssen unverzüglich ihren Arzt kontaktieren. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit ELAHERE oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung schwanger wird, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mirvetuximab-Soravtansin/dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden, da humanes Immunglobulin G (IgG) bekanntermaßen in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit ELAHERE und für einen Monat nach der letzten Anwendung darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Mirvetuximab-Soravtansin oder DM4 wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. Über die Auswirkungen von ELAHERE auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Da der Wirkmechanismus von ELAHERE jedoch zur Zerstörung der Mikrotubuli und zum Absterben sich schnell teilender Zellen führt, besteht die Möglichkeit arzneimittelbedingter Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ELAHERE hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn bei Patientinnen während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin Sehstörungen, periphere Neuropathie, Ermüdung/Fatigue oder Schwindelgefühl auftritt bzw. auftreten, sind sie anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Mirvetuximab-Soravtansin waren verschwommenes Sehen (43 %), Übelkeit (41 %), Diarrhö (39 %), Ermüdung/Fatigue (35 %), Abdominalschmerz (30 %), Keratopathie (29 %), trockenes Auge (27 %), Obstipation (26 %), Erbrechen (23 %), verminderter Appetit (22 %), periphere Neuropathie (20 %), Kopfschmerzen (19 %), Asthenie (18 %), erhöhte AST (16 %) und Arthralgie (16 %).

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonitis (4 %), Dünndarmobstruktion (3 %), Darmobstruktion (3 %), Pleuraerguss (2 %), Abdominalschmerz (2 %), Dehydration (1 %), Obstipation (1 %), Übelkeit (1 %), Aszites (1 %) und Thrombozytopenie (< 1 %).

Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion oder Verzögerung der Anwendung führten, waren verschwommenes Sehen (17 %), Keratopathie (10 %), trockenes Auge (5 %), Neutropenie (5 %), Keratitis (4 %),

Katarakt (3 %), verminderte Sehschärfe (3 %), Thrombozytopenie (3 %), periphere Neuropathie (3 %) und Pneumonitis (3 %).

Bei 12 % der Patientinnen, die Mirvetuximab-Soravtansin erhielten, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einem dauerhaften Behandlungsabbruch. Am häufigsten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (3 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1 %), Erkrankungen des Nervensystems (1 %) und Augenerkrankungen (1 %) auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf gepoolten Daten aus 4 klinischen Studien, an denen 682 Patientinnen mit epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom (zusammenfassend als epitheliales Ovarialkarzinom [EOC] bezeichnet) teilnahmen, die einmal alle 3 Wochen mit Mirvetuximab-Soravtansin 6 mg/kg AIBW behandelt wurden. Die Behandlungsdauer

mit Mirvetuximab-Soravtansin betrug im Median 19,1 Wochen (Spannweite: 3 bis 132 Wochen).

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus klinischen Studien basiert auf der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse aller Ursachen, für die nach gründlicher Bewertung zumindest eine begründete Möglichkeit für einen Kausalzusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis besteht.

Die Häufigkeitskategorien sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind, falls zutreffend, die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 4

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aller Schweregrade bei Patientinnen, die in klinischen Studien mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie
	Häufig	Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetit vermindert, Hypomagnesiämie
	Häufig	Hypokaliämie, Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie ¹ , Kopfschmerzen
	Häufig	Dysgeusie, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Keratopathie ² , Katarakt ³ , verschwommenes Sehen ⁴ , Photophobie, Augenschmerzen, trockenes Auge ⁵
	Häufig	Augenbeschwerden ⁶
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Pneumonitis ⁷ , Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerz ⁸ , Obstipation, abdominelle Distension, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Aszites, gastro-ösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie
Hepatobiliäre Erkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Myalgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue
	Häufig	Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Körpergewicht erniedrigt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikation	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion/Überempfindlichkeit ⁹
<p>¹ Der Sammelbegriff periphere Neuropathie umfasst Hypoästhesie, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).</p> <p>² Der Sammelbegriff Keratopathie umfasst Hornhautzyste, Hornhautablagerungen, Hornhauterkrankung, Mikrozysten des Kornealepithels, Defekt des Hornhautepithels, Hornhauterosion, Kornealopazität, Hornhautpigmentierung, Keratitis, interstitielle Keratitis, Keratopathie, Mangel an limbalen Stammzellen und <i>Keratitis punctata</i> (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).</p> <p>³ Der Sammelbegriff Katarakt umfasst Katarakt, kortikaler Katarakt und nukleärer Katarakt (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).</p> <p>⁴ Der Sammelbegriff verschwommenes Sehen umfasst Akkommodationsfehler, Doppeltsehen, Hypermetropie, Presbyopie, Refraktionsstörung, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, verminderte Sehschärfe und <i>Mouches volantes</i> (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).</p> <p>⁵ Der Sammelbegriff trockenes Auge umfasst trockenes Auge und verminderte Tränensekretion (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).</p> <p>⁶ Der Sammelbegriff Augenbeschwerden umfasst Augenreizung, Augenjucken, Fremdkörpergefühl im Auge und Augenbeschwerden (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).</p> <p>⁷ Der Sammelbegriff Pneumonitis umfasst interstitielle Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, Lungenfibrose und Atemwegsversagen (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).</p> <p>⁸ Der Sammelbegriff Abdominalschmerz umfasst abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch und Schmerzen im Oberbauch.</p> <p>⁹ Der Sammelbegriff Reaktion/Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit einer Infusion umfasst SMQ Hypersensibilität (eng) und Flush, Erythem, Erythem des Augenlids.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Augenerkrankungen

Nebenwirkungen am Auge (Sammelbegriffe) traten bei 59 % der Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom auf, die mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt wurden. Bei 11 % der Patientinnen kam es zu Nebenwirkungen am Auge vom Grad 3 und bei < 1 % vom Grad 4. Die häufigsten Nebenwirkungen am Auge ≥ Grad 3 waren verschwommenes Sehen und Keratopathie (jeweils 5 %, Sammelbegriffe) sowie Katarakt (4 %).

Die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkung am Auge betrug im Median 5,1 Wochen (Spannweite: 0,1 bis 68,6 Wochen). Bei den Patientinnen, bei denen Ereignisse am Auge auftraten, klangen diese bei 53 % vollständig ab (Grad 0) und 38 % verzeichneten eine partielle Verbesserung (definiert als Verringerung des Schweregrads um einen oder mehrere Grade im Vergleich zum schlechtesten Grad). Bei der letzten Nachuntersuchung hatten 0,3 % (2/682) der Patientinnen Nebenwirkungen am Auge ≥ Grad 3 (1 Patientin mit verminderter Sehschärfe vom Grad 3 und 1 Patientin mit Katarakt vom Grad 4).

Nebenwirkungen am Auge führten bei 24 % der Patientinnen zu einer Verzögerung der Anwendung und bei 15 % zu einer Dosisreduktion. Nebenwirkungen am Auge führten bei 1 % der Patientinnen zum dauerhaften Absetzen von Mirvetuximab-Soravtansin.

Pneumonitis

Pneumonitis (Sammelbegriffe) trat bei 10 % der mit Mirvetuximab-Soravtansin behandel-

ten Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom auf, darunter 0,9 % (6/682) mit Ereignissen vom Grad 3 und 0,2 % (1/682) vom Grad 4. Zwei Patientinnen (0,3 %) starben an Atemwegsversagen. Eine Patientin (0,2 %) starb an Atemwegsversagen bei Pneumonitis Grad 1 und Lungenmetastasen, die bei der Autopsie bestätigt wurden. Eine Patientin (0,2 %) starb an Atemwegsversagen unbekannter Ätiologie ohne gleichzeitig bestehende Pneumonitis.

Die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Pneumonitis betrug im Median 18,1 Wochen (Spannweite 1,6 bis 97,0 Wochen). Pneumonitis führte bei 3 % der Patientinnen zu einer Verzögerung der Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin, bei 1 % zu einer Dosisreduktion und bei 3 % zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie (Sammelbegriffe) trat in klinischen Studien bei 36 % der mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelten Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom auf; bei 3 % trat eine periphere Neuropathie vom Grad 3 auf.

Die Zeitspanne bis zum Auftreten einer peripheren Neuropathie betrug im Median 5,9 Wochen (Spannweite 0,1 bis 126,7 Wochen). Eine periphere Neuropathie führte bei 2 % der Patientinnen zu einer Verzögerung der Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin, bei 4 % zu einer Dosisreduktion und bei 0,7 % zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
 63225 Langen
 Tel: +49 6103 77 0
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es gibt keine bekannte Behandlung für/kein bekanntes Gegenmittel gegen eine Überdosierung mit Mirvetuximab-Soravtansin. Im Falle einer Überdosierung sind die Patientinnen engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. ATC-Code: L01FX26

Wirkmechanismus

Mirvetuximab-Soravtansin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der Antikörper ist ein technisch hergestelltes IgG1, das gegen Folatrezeptor-alpha (FR α) gerichtet ist. Die Funktion des Antikörperteils besteht darin, an FR α zu binden, das auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen exprimiert wird. DM4 ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der über einen spaltbaren Linker an den Antikörper gebunden ist. Nach der Bindung an FR α wird Mirvetuximab-Soravtansin internalisiert mit der Folge einer intrazellulären Freisetzung von DM4 durch proteolytische Spaltung. DM4 stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle und es kommt zum Zellzyklusarrest und zur Apoptose.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

In der zugelassenen empfohlenen Dosis verursachte Mirvetuximab-Soravtansin auf der Grundlage der Ergebnisse der Konzentrations-QTc-Analyse keine mittleren Erhöhungen des QTc-Intervalls > 10 ms.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie IMGN853-0416 (MIRASOL)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirvetuximab-Soravtansin wurden in der Studie IMGN853-0416 untersucht, einer multizentrischen, offenen, wirkstoffkontrollierten, randomisierten, Phase-III-Studie mit zwei Behandlungsarmen, in die Patientinnen mit platinresistentem fortgeschrittenem *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, primä-

rem Peritoneal- oder Tubenkarzinom aufgenommen wurden, deren Tumoren (einschließlich archiviertem Gewebes) gemäß FOLR1 (FOLR1 – 2.1) RxDx Assay FRα-positiv waren (≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2) und/oder starker (3) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie [IHC]).

Ein epitheliales Ovarialkarzinom wurde als eine platinresistente Erkrankung definiert, wenn es innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Platinanwendung erneut auftrat.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit primärer platinrefraktärer Erkrankung, Patientinnen mit ECOG ≥ 2 und Patientinnen mit aktiven oder chronischen Hornhauterkrankungen, Augenerkrankungen, die eine fortgesetzte Behandlung erfordern, einer peripheren Neuropathie Grad ≥ 2 oder einer nicht infektiösen ILD/ Pneumonitis.

Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder ELAHERE 6 mg/kg AIBW i. v. (N = 227) an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus oder eine der folgenden Chemotherapien (N = 226), wie vom Prüfarzt vor der Randomisierung entschieden:

- Paclitaxel (Pac) 80 mg/m², verabreicht einmal wöchentlich in einem 4-wöchigen Zyklus
- Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) 40 mg/m², verabreicht einmal alle 4 Wochen
- Topotecan (Topo) 4 mg/m², verabreicht an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosierung von 1,25 mg/m² von Tag 1 – 5 eines jeden 21-Tage-Zyklus

Die Randomisierung wurde nach der Anzahl früherer Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3) und nach der Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt (IC [*investigator's choice*] Chemo) (Pac vs. PLD vs. Topo) stratifiziert. Die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), das durch den Prüfarzt anhand der RECIST-1.1-Kriterien beurteilt wurde. Die objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) waren wichtige sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit.

Insgesamt wurden 453 Patientinnen randomisiert. Das Alter betrug im Median 63 Jahre (Spannweite: 29 bis 88 Jahre) und die Patientinnen waren überwiegend weiß (66 %; 12 % Asiatinnen). Die meisten Patientinnen (80 %) hatten ein Ovarialkarzinom epithelialen Ursprungs, 11 % ein Tubenkarzinom, 8 % ein primäres Peritonealkarzinom; alle (100 %) wiesen eine *high-grade* seröse Histologie auf. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen (47 %) hatten 3 systemische Vortherapien erhalten, 39 % hatten 2 vorherige Therapielinien und 14 % der Patientinnen hatten eine vorherige Therapielinie. Die Mehrheit der Patientinnen erhielt zuvor einen Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitor (55 %) bzw. Bevacizumab (62 %). Das platinfreie

Intervall nach der letzten Therapielinie betrug bei 41 % der Patientinnen ≤ 3 Monate und bei 58 % der Patientinnen 3 bis 6 Monate. Fünfundfünfzig Prozent (55 %) der Patientinnen wiesen einen ECOG-Performance-Status von 0 und 44 % von 1 auf.

Die primäre Auswertung zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung von PFS und OS bei Patientinnen, die zu ELAHERE randomisiert worden waren, im Vergleich zur IC-Chemotherapie.

Tabelle 5 fasst die Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMGN853-0416 (MIRASOL) zusammen.

Siehe Tabelle 5

Die Kaplan-Meier-Kurven für das vom Prüfarzt beurteilte PFS (Nachbeobachtungszeit im Median 11,2 Monate) und OS (Nachbeobachtungszeit im Median 13,1 Monate) sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt.

Siehe Abbildung 1 und Abbildung 2 auf Seite 7

In einer zusätzlichen deskriptiven Auswertung mit einer Nachbeobachtungszeit von 20,3 Monaten im Median entsprachen die OS Ergebnisse denen der primären Auswertung.

Immunogenität

Antikörper gegen den Wirkstoff (*antidrug antibodies*, ADAs) wurden häufig nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADAs auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet; die Datenlage ist jedoch noch begrenzt.

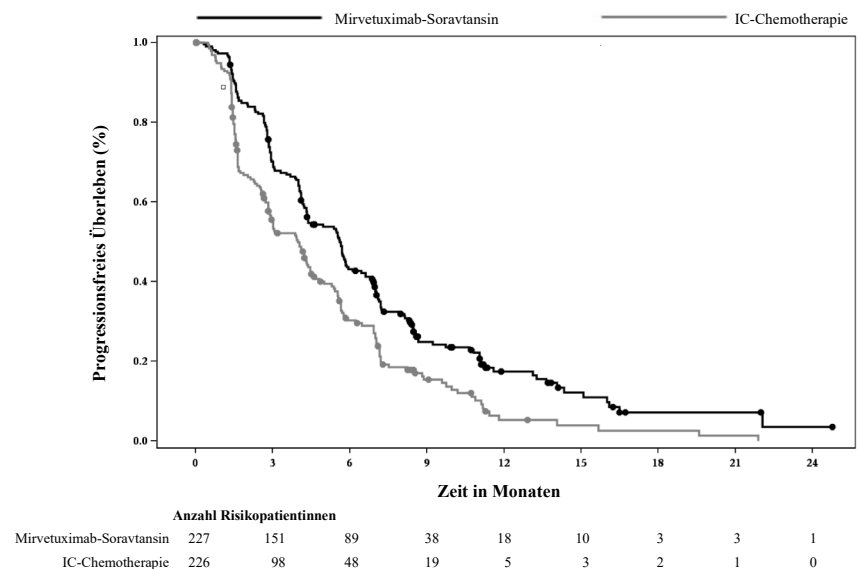
Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ELAHERE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung eines Ovarialkarzinoms, zur Behandlung eines Tubenkarzinoms und zur Behandlung eines Peritonealkarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie IMGN853-0416

Wirksamkeitsparameter	ELAHERE N = 227	IC-Chemotherapien N = 226
Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Einschätzung des Prüfarztes		
Anzahl Ereignisse (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Median, Monate (95 %-KI)	5,62 (4,34; 5,95)	3,98 (2,86; 4,47)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,65 (0,521; 0,808)	
p-Wert	< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl Ereignisse (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Median, Monate (95 %-KI)	16,46 (14,46; 24,57)	12,75 (10,91; 14,36)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,67 (0,504; 0,885)	
p-Wert	0,0046*	
Daten <i>cut-off</i> : 06. März 2023		
* Vorab festgelegte Wirksamkeitsgrenze = 0,01313, zweiseitig (angepasst hinsichtlich der beobachteten Anzahl der Todesfälle von 204)		

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben nach Behandlungsgarm in der Studie MIRASOL (*Intent-to-treat-Population*)



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik wurde charakterisiert, nachdem die Patientinnen Mirvetuximab-Soravtansin in Dosen von 0,161 mg/kg bis 8,71 mg/kg AIBW (d. h., das 0,0268- bis 1,45-fache der zugelassenen empfohlenen Dosis von 6 mg/kg AIBW) erhalten hatten, sofern nicht anders angegeben.

Tabelle 6 fasst die Expositionsparameter von Mirvetuximab-Soravtansin, unkonjugiertem DM4 und dessen Metaboliten S-Methyl-DM4 nach Verabreichung des ersten (3-wöchigen) Zyklus von Mirvetuximab-Soravtansin 6 mg/kg bei den Patientinnen zusammen. Die Peakkonzentrationen an Mirvetuximab-Soravtansin wurden gegen Ende der intravenösen Infusion beobachtet, während die Peakkonzentrationen an unkonjugiertem DM4 am zweiten Tag und die Peakkonzentrationen an S-Methyl-DM4 etwa 3 Tage nach der Verabreichung von Mirvetuximab-Soravtansin beobachtet wurden. *Steady-State*-Konzentrationen wurden für Mirvetuximab-Soravtansin, DM4 und S-Methyl-DM4 nach einem Behandlungszyklus erreicht. Die Akkumulation von Mirvetuximab-Soravtansin, DM4 und S-Methyl-DM4 war nach wiederholter Verabreichung von Mirvetuximab-Soravtansin minimal.

Siehe Tabelle 6

Resorption

Mirvetuximab-Soravtansin wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Verabreichung durchgeführt.

Verteilung

Das mittlere (\pm SD) *Steady-State*-Verteilungsvolumen von Mirvetuximab-Soravtansin betrug 2,63 (\pm 2,98) l. Die Bindung von DM4 und S-Methyl-DM4 an Humanplasmaproteine betrug *in vitro* > 99 %.

Biotransformation

Es wird erwartet, dass der monoklonale Antikörperteil von Mirvetuximab-Soravtansin über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide metabolisiert wird. Unkonjugiertes DM4 und S-Methyl-DM4 werden durch CYP3A4 metabolisiert. In Humanplasma wurden DM4 und S-Methyl-DM4 als die zirkulierenden Hauptmetaboliten identifiziert, die jeweils etwa 0,4 % bzw. 1,4 % der AUCs von Mirvetuximab-Soravtansin ausmachen.

Eliminierung

Die mittlere (\pm SD) Gesamtplasmaclearance von Mirvetuximab-Soravtansin betrug 18,9 (\pm 9,8) ml/Stunde. Die mittlere terminale Halbwertszeit von Mirvetuximab-Soravtansin nach der ersten Anwendung betrug 4,9 Tage. Bei unkonjugiertem DM4 betrug die mittlere (\pm SD) Gesamtplasmaclearance 14,5 (\pm 4,5) ml/Stunde und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei 2,8 Tagen. Bei S-Methyl-DM4 betrug die mittlere (\pm SD) Gesamtplasmaclearance 5,3 (\pm 3,4) l/Stunde und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei 5,1 Tagen. *In-vitro*- und nicht klinische *In-vivo*-Studien lassen darauf schließen, dass DM4 und S-Methyl-DM4 in erster Linie durch CYP3A4 metabolisiert und über biliäre Exkretion im Stuhl ausgeschieden werden.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Behandlungsarm in der Studie MIRASOL (*Intent-to-treat-Population*)

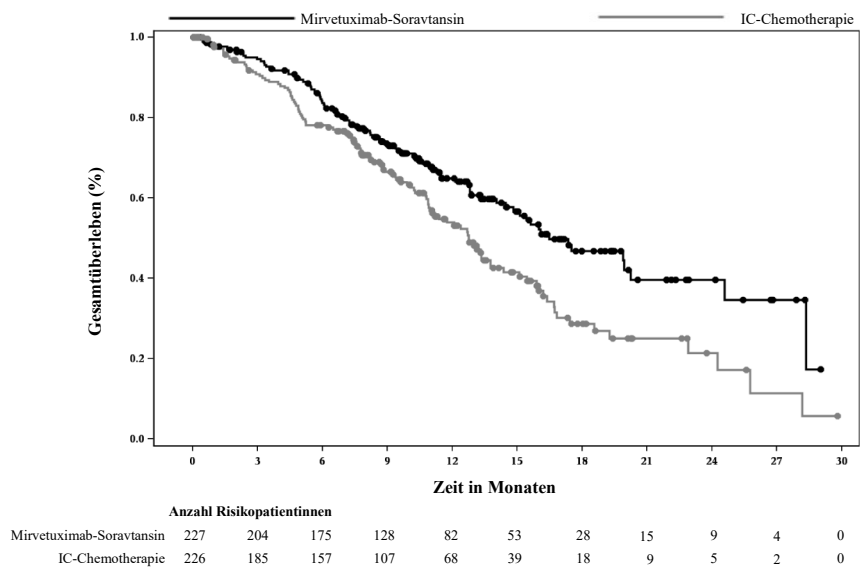


Tabelle 6: Expositionsparameter von Mirvetuximab-Soravtansin, unkonjugiertem DM4 und S-Methyl-DM4 nach dem ersten Behandlungszyklus mit Mirvetuximab-Soravtansin 6 mg/kg

	Mirvetuximab-Soravtansin Mittelwert (\pm SD)	Unkonjugiertes DM4 Mittelwert (\pm SD)	S-Methyl-DM4 Mittelwert (\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_{tau}	20,65 (\pm 6,84) h*mg/ml	530 (\pm 245) h*ng/ml	1 848 (\pm 1 585) h*ng/ml

C_{max} = maximale Konzentration, AUC_{tau} = Fläche unter der Konzentrationszeitkurve über das Dosierungsintervall (21 Tage)

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede aufgrund von Alter (32 bis 89 Jahre), ethnischer Zugehörigkeit (weiß, schwarz oder asiatisch), Körpergewicht (36 bis 136 kg), leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin \leq ULN und jeglicher AST-Wert > ULN oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 \times ULN und jeglicher AST-Wert) oder leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (CrCl \geq 30 und < 90 ml/min) in der Pharmakokinetik von Mirvetuximab-Soravtansin beobachtet. Die Pharmakokinetik von Mirvetuximab-Soravtansin bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5 \times ULN bei jeglichem AST-Wert) oder schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15 bis 30 ml/min) ist nicht bekannt.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien

Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme: Unkonjugiertes DM4 ist ein zeitabhängiger CYP3A4-Inhibitor. Unkonjugiertes DM4 und S-Methyl-DM4 sind keine direkten Inhibitoren von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A. DM4 und S-Methyl-DM4 sind keine Induktoren von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4.

Transportersysteme: Unkonjugiertes DM4 und S-Methyl-DM4 sind Substrate von P-gp, aber keine Inhibitoren von P-gp.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane, die bei Javaneraffen nach einmaliger Gabe von Mirvetuximab-Soravtansin identifiziert wurden, beschränkten sich auf die Haut und den Zellverlust in Knochenmark und Lymphgewebe. Wiederholte Gaben bei Javaneraffen und Holländerkaninchen zeigten zudem ophthalmische Befunde einschließlich Mikrozysten der Cornea, Pigmentierung, Abschwächung und Degeneration/Nekrose des Hornhautepithels. Diese Befunde waren abhängig von der Dosisintensität (Dosis und Dosierungsschema), wobei im 3-wöchigen Dosierungsschema (klinisches Dosierungsschema) insgesamt weniger Befunde und eine Normalisierung dieser Befunde beobachtet wurden.

Mit Mirvetuximab-Soravtansin oder DM4 wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

DM4 und S-Methyl-DM4 verhielten sich in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) nicht mutagen. DM4 und S-Methyl-DM4 führten zu Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Mirvetuximab-Soravtansin durchgeführt.

Mit Mirvetuximab-Soravtansin oder DM4 wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. Über die Auswirkungen von ELAHERE auf die Fertilität beim Menschen liegen keine

Daten vor. Da der Wirkmechanismus von ELAHERE jedoch zur Zerstörung der Mikrotubuli und zum Absterben sich schnell teilender Zellen führt, besteht die Möglichkeit arzneimittelbedingter Auswirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Essigsäure 99 % (E 260)
- Natriumacetat (E 262)
- Saccharose
- Polysorbat 20 (E 432)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

ELAHERE ist nicht mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung zur Infusion kompatibel. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre

Verdünnte Lösung

Nach der Verdünnung zwischen 1,0 mg/ml und 2,0 mg/ml wurde die chemische und physikalische Stabilität für 8 Stunden bei 15 °C–25 °C oder für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C, gefolgt von 8 Stunden bei 15 °C–25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Erfolgt die Verwendung nicht sofort, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen beim Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufrecht im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Butylgummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit einer königsblauen Flip-off-Kappe aus Polypropylen, die 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ELAHERE ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die zutreffenden besonderen Hinweise zur Handhabung und für die Beseitigung sind zu befolgen.

Vorbereitung

- Dosis (mg) (basierend auf dem AIBW der Patientin), benötigtes Gesamtvolumen (ml)

an Lösung und Anzahl der benötigten Durchstechflaschen mit ELAHERE berechnen (siehe Abschnitt 4.2). Für eine volle Dosis wird mehr als eine Durchstechflasche benötigt.

- Durchstechflaschen mit ELAHERE aus dem Kühlschrank nehmen und stehen lassen, bis sie Raumtemperatur angenommen haben.
- Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Applikation immer optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu kontrollieren, wann immer es die Lösung und das Behältnis zulassen. ELAHERE ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose Lösung.
- Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.
- Jede Durchstechflasche vorsichtig schwenken und kontrollieren, bevor das berechnete Dosisvolumen von ELAHERE zur weiteren Verdünnung entnommen wird. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Unter Anwendung aseptischer Techniken das berechnete Dosisvolumen von ELAHERE zur weiteren Verdünnung entnehmen.
- ELAHERE enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt. In der Durchstechflasche verbleibende nicht verwendete Injektionslösung ist zu entsorgen.

Verdünnung

- ELAHERE muss vor der Verabreichung mit 5%iger Glukose-Lösung auf eine endgültige Konzentration von 1 mg/ml bis 2 mg/ml verdünnt werden.
- ELAHERE ist nicht mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung zur Infusion kompatibel. ELAHERE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder intravenös angewendeten Flüssigkeiten gemischt werden.
- Das Volumen 5%iger Glukose-Lösung bestimmen, welches erforderlich ist, um die endgültige Konzentration des verdünnten Wirkstoffs zu erreichen. Entweder die überschüssige Menge an 5%iger Glukose-Lösung aus einem vorgefüllten Infusionsbeutel entnehmen oder das berechnete Volumen 5%iger Glukose-Lösung in einen sterilen, leeren Infusionsbeutel geben. Dann das berechnete Dosisvolumen von ELAHERE dem Infusionsbeutel hinzufügen.
- Die verdünnte Lösung vorsichtig mischen, indem der Beutel mehrmals langsam umgedreht wird, um ein gleichmäßiges Mischen zu gewährleisten. Nicht schütteln oder hin- und herbewegen.
- Wenn die verdünnte Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, die Lösung gemäß Abschnitt 6.3 aufbewahren. Wenn die Lösung gekühlt wurde, den Infusionsbeutel vor der Verabreichung Raumtemperatur annehmen lassen. Nach Entnahme der Lösung aus der Kühlung ist die verdünnte Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) zu verabreichen.
- Die vorbereitete Infusionslösung darf nicht eingefroren werden.

Verabreichung

- Den ELAHERE-Infusionsbeutel vor der Verabreichung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen kontrollieren.
- Vor der Anwendung von ELAHERE Arzneimittel als Prämedikation verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).
- ELAHERE darf ausschließlich als intravenöse Infusion unter Verwendung eines 0,2- oder 0,22-µm-Inline-Filters aus Polyethersulfon (PES) verabreicht werden. Es dürfen keine anderen Membranmaterialien zum Einsatz kommen.
- Die Verwendung von Applikationssystemen, die Di-2-ethylhexylphthalat (DEHP) enthalten, ist zu vermeiden.
- Die Anfangsdosis als intravenöse Infusion mit einer Rate von 1 mg/min verabreichen. Bei guter Verträglichkeit nach 30 Minuten bei 1 mg/min kann die Infusionsrate auf 3 mg/min erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit nach 30 Minuten bei 3 mg/min kann die Infusionsrate auf 5 mg/min erhöht werden.
- Wenn bei der vorherigen Dosis keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten, sind nachfolgende Infusionen mit der maximal verträglichen Rate zu beginnen und können je nach Verträglichkeit bis zu einer maximalen Infusionsrate von 5 mg/min erhöht werden.
- Nach der Infusion die Infusionsleitung mit 5%iger Glukose-Lösung spülen, um sicherzustellen, dass die volle Dosis verabreicht wird. Zum Spülen keine anderen intravenös angewendeten Flüssigkeiten verwenden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
 Knollstraße
 67061 Ludwigshafen
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1866/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 14. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

