

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivdak 40 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 40 mg тизотумаб ведотин (tisotumab vedotin).

След реконституиране един ml инфузионен разтвор съдържа 10 mg тизотумаб ведотин.

Тизотумаб ведотин се състои от изцяло човешко IgG1-капа антитяло, конюгирано към монометил ауристатин Е (monomethyl auristatin E, MMAE) чрез разцепващ се от протеаза линкер валин цитрулин (valine citrulline, vc).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tivdak като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или метастатичен рак на шийката на матката с прогресия на заболяването по време на или след системна терапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Tivdak трябва да започне и да се наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови терапии. Очен специалист трябва да направи офталмологичен преглед преди първата инфузия и според клиничната необходимост, включително на зрителната острота и биомикроскопия (вж. „Грижи за очите“ в края на тази точка и точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза Tivdak е 2 mg/kg (до максимум 200 mg при пациенти ≥ 100 kg) на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Промени на дозата

Препоръчителната схема за намаляване на дозата на Tivdak е предоставена в таблица 1. Лечението трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които не могат да понесат доза от 0,9 mg/kg.

Таблица 1: Схема за намаляване на дозата

	Дозово ниво
Начална доза	2 mg/kg (до максимално 200 mg)
Първо намаление на дозата	1,3 mg/kg (до максимално 130 mg)
Второ намаление на дозата	0,9 mg/kg (до максимално 90 mg)

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции са предоставени в таблица 2. Пациентите трябва да бъдат насочени възможно най-бързо към очен специалист за оценка на нови или влошаващи се очни симптоми (вж. точка 4.4).

Таблица 2: Промени на дозата

Нежелана реакция	Тежест*	Поява	Промяна на дозата
Кератит	Степен 1	Всяка	Спрете приложението до настъпване на клинична стабилност, след което възобновете лечението със същата доза.
	Степен 2	Първа поява	Спрете приложението до степен ≤ 1 , след което възобновете лечението със следващата по-ниска доза.
		Втора поява	Спрете приложението до степен ≤ 1 , след което възобновете лечението със следващата по-ниска доза. Ако не настъпи отзвучаване до степен ≤ 1 , прекратете окончателно.
		Трета поява	Прекратете окончателно.
	Степен 3 или 4	Всяка	Прекратете окончателно.
Конюнктивални улцерации	Степен 1 или 2	Първа поява	Спрете приложението до настъпване на клинична стабилност, след което възобновете лечението със следващото по-ниско дозово ниво.
		Втора или следваща поява	Спрете приложението до настъпване на клинична стабилност, след което възобновете лечението със следващото по-ниско дозово ниво. Ако не се наблюдава стабилизиране или подобрение, прекратете окончателно.
	Степен 3 или 4	Всяка	Прекратете окончателно.
Образуване на цикатрикс върху конюнктивата или корнеята, или симблефарон	Всяка степен	Всяка	Прекратете окончателно.

Нежелана реакция	Тежест*	Поява	Промяна на дозата
Конюнктивит и други очни реакции	Степен 1	Всяка	Спрете приложението до настъпване на клинична стабилност, след което възобновете лечението със същата доза.
	Степен 2	Първа поява	Спрете приложението до степен ≤ 1 , след което възобновете лечението със същата доза.
		Втора поява	Спрете приложението до степен ≤ 1 , след което възобновете лечението със следващата по-ниска доза. Ако не настъпи отзвучаване до степен ≤ 1 , прекратете окончателно.
		Трета поява	Прекратете окончателно.
	Степен 3 или 4	Всяка	Прекратете окончателно.
Периферна невропатия	Степен 2 или 3	Всяка (първоначално или влошаващо се съществуващо заболяване)	Спрете приложението до степен ≤ 1 , след което възобновете лечението със следващата по-ниска доза.
	Степен 4	Всяка	Прекратете окончателно.
Тежки кожни нежелани реакции (включително синдром на Stevens-Johnson (SJS))	Подозирана (всяка степен)	Всяка	Незабавно спрете приема и се консултирайте със специалист за потвърждаване на диагнозата.
	Потвърдена степен 3 или 4	Всяка	Прекратете окончателно.

*Степента на токсичност е в съответствие с общите терминологични критерии за нежеланите реакции на Националния онкологичен институт, версия 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, NCI-CTCAE v5.0), като степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, а степен 4 е животозастрашаваща

Пропуснати дози

Ако е пропусната планирана доза Tivdak, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро. Планирането на приложението трябва да се коригира с цел поддържане на съответния интервал между дозите.

Грижи за очите

Пациентите трябва да спазват следните препоръки за намаляване на риска от очни нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Очен преглед от лекуващия лекар

Преди всяка инфузия лекуващият лекар трябва да прегледа очите на пациента, включително да провери нормалното движение на очите, както и да попита за наличие на някакви признаци или симптоми, свързани с очите. Пациентите трябва да бъдат насочени към очен специалист при каквито и да е очни признаци или симптоми (вж. точка 4.4).

Локално приложение на капки за очи, съдържащи кортикостероиди, несъдържащи консерванти (напр. дексаметазон 0,1% 3 пъти на ден или еквивалентни според предписанието)

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да прилагат по 1 капка във всяко око 3 пъти на ден,

като се започне 1 ден преди всяка инфузия и се продължи според предписанието за 3 дни след всяка инфузия.

Локално приложение на капки за очи, съдържащи вазоконстриктори, несъдържащи консерванти (напр. бримонидинов тартрат 0,2% по 3 капки на око или еквивалентни според предписанието)

Капките трябва да се прилагат във всяко око непосредствено преди всяка инфузия.

Студени компреси

След приложението на капките за очи, преди започване на инфузията, върху очите трябва да се поставят студени компреси и те да останат по време на самата инфузия и 30 минути след нея.

Локално приложение на овлажняващи капки за очи, несъдържащи консерванти

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да прилагат овлажняващите капки за очи многократно всеки ден в хода на лечението и за 30 дни след последната доза Tivdak.

Контактни лещи

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват да носят контактни лещи в хода на цялото лечение, освен ако техният очен специалист не ги е посъветвал друго.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациентите с лека степен [креатининов клирънс (CrCL) > 60 -90 ml/min] или с умерена степен (CrCL 30-60 ml/min) на бъбречно увреждане. Тизотумаб ведотин не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCL 15- $<$ 30 ml/min) или терминален стадий на бъбречна болест (CrCL $<$ 15 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 1 до $1,5 \times$ горната граница на нормата (ULN) и каквато и да е стойност на аспартат аминотрансфераза (AST) или общ билирубин $\leq$ ULN и AST $>$ ULN, определено спрямо критериите за чернодробно увреждане на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute)). Все пак, тъй като се очаква експозицията да се повиши при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане, препоръчва се повишено внимание при тяхното лечение. Тизотумаб ведотин не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tivdak при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Tivdak е предназначен за интравенозно приложение. Препоръчителната доза трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Тизотумаб ведотин не трябва да се прилага интравенозно чрез струйно вливане или като болус инжекция.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества,

изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Очни нежелани реакции

Наблюдавани са очни нежелани реакции при пациенти, лекувани с тизотумаб ведотин в клинични проучвания при пациенти с рак на шийката на матката (вж. точка 4.8). Най-честите очни нежелани реакции са конюнктивит, сухо око, кератит и блефарит.

Преди първата инфузия и според клиничната необходимост пациентите трябва да бъдат насочени към очен специалист за пълен очен преглед (включително на зрителна острота и биомикроскопия). Преди всяка инфузия лекуващият лекар трябва да прегледа очите на пациента, включително да провери нормалното движение на очите, както и да попита за някакви признаци или симптоми, свързани с очите. Пациентите трябва да се наблюдават за нови или влошаващи се признаци и симптоми, свързани с очите, и ако е необходимо да бъдат насочени към очен лекар възможно най-бързо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават своевременно всички нови или влошаващи се признаци или симптоми, свързани с очите. Tivdak трябва да се спре, дозата трябва да се намали или приложението да се прекрати окончателно в зависимост от тежестта на нежеланата реакция (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да спазват препоръките в подточка „Грижи за очите“ в точка 4.2 за намаляване на риска от нежелани реакции, свързани с очите (вж. точка 4.2).

Периферна невропатия

Наблюдавана е периферна невропатия при тизотумаб ведотин, включително нежелани събития степен 3 (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се проследяват за общи симптоми на невропатия, като парестезия, мравучкане или усещане за парене, невропатна болка, мускулна слабост или дисестезия. При пациентите, при които се наблюдава нова или влошаваща се периферна невропатия, може да е необходимо прекъсване на приложението, намаляване на дозата или окончателно прекратяване на Tivdak (вж. точка 4.2).

Тежки кожни нежелани реакции

При пациенти, лекувани с тизотумаб ведотин, може да се наблюдават тежки кожни реакции, включително събития с летален или животозастрашаващ SJS. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на тежки кожни нежелани реакции, което включва подобни на мишена лезии, влошаващи се кожни реакции, образуване на мехури или белене на кожата, болезнени язви в устата, носа, гърлото или в областта на гениталиите, повишена температура или грипоподобни симптоми и увеличени лимфни възли. Ако се наблюдават признаци или симптоми на тежки нежелани реакции, Tivdak трябва незабавно да се спре до установяване на етиологията на реакцията. Препоръчва се ранна консултация със специалист за гарантиране на по-голяма точност на диагнозата и подходящо лечение. Tivdak трябва да се прекрати окончателно при потвърдени тежки кожни реакции степен 3 или 4, включително SJS (вж. точка 4.2).

Ембриофетална токсичност

Въз основа на неговия механизъм на действие и находките от проучвания при животни тизотумаб ведотин може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна

жена, включително ембриофетална токсичност и структурни малформации (вж. точки 4.6 и 5.3). Статусът по отношение наличие на бременност при жени с детероден потенциал трябва да бъде потвърден преди започване на лечението с Tivdak. Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Tivdak и за 2 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Пациенти, изключени от клинични проучвания

Пациенти със следните заболявания са изключени от клинични проучвания: клинично значимо активно заболяване на очната повърхност, предходен епизод на цикатризиращ конюнктивит или очен SJS, периферна невропатия степен ≥ 2 , клинично значими проблеми или рискове от кървене, или сърдечносъдови рискове (вж. точка 5.1). Поради липса на данни тизотумаб ведотин трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за лекарствените взаимодействия с тизотумаб ведотин.

Инхибитори, субстрати и индуктори на CYP3A4

Проучвания за лекарствени взаимодействия

Клинични проучвания

Мощни инхибитори на CYP3A4: едновременно приложение на кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) с друг конюгат антитяло-лекарство (antibody-drug conjugate, ADC), който съдържа ММАЕ, повишава експозицията на ММАЕ без промяна в експозицията на ADC. Съпътстващата употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 с тизотумаб ведотин вероятно ще доведе до сходни ефекти върху неконюгираните ММАЕ и ADC. Препоръчва се повишено внимание в случай на лечение с мощни инхибитори на CYP3A4. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за нежелани реакции при съпътстващо приложение на тизотумаб ведотин с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол).

Мощни индуктори на CYP3A4: едновременно приложение на рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4) с друг ADC, който съдържа ММАЕ, понижава експозицията на ММАЕ, като не се наблюдава промяна в експозицията на ADC. Съпътстващата употреба на мощни индуктори на CYP3A4 с тизотумаб ведотин вероятно ще доведе до сходни ефекти върху неконюгираните ММАЕ и ADC.

Чувствителни CYP3A4 субстрати: друг ADC, който съдържа ММАЕ, приложен едновременно с мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4), не оказва влияние върху експозицията на мидазолам. По подобен начин не се очаква тизотумаб ведотин да промени експозицията на лекарства, които се метаболизират от CYP3A4 ензими.

In vitro проучвания

Транспортерни системи: ММАЕ е субстрат на Р-гликопротеин (P-gp), но не и инхибитор на Р-gp.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Статусът по отношение наличие на бременност при жени с детероден потенциал трябва да бъде потвърден преди започване на лечението с Tivdak. Жените с детероден потенциал трябва

да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за най-малко 2 месеца след спиране на лечението.

Мъжете, които имат партньорки с репродуктивен потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение и за поне 4 месеца след последната доза Tivdak.

Бременност

Липсват данни от употребата на тизотумаб ведотин при бременни жени.

Въз основа на неговия механизъм на действие и находките от проучвания при животни тизотумаб ведотин може да предизвика ембриофетално увреждане, когато се прилага на бременна жена, включително ембриофетална токсичност и структурни малформации (вж. точка 5.3).

Tivdak не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с тизотумаб ведотин.

Кърмене

Не е известно дали тизотумаб ведотин се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с Tivdak и за поне 3 седмици след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на находките от проучвания при животни тизотумаб ведотин може да увреди фертилитета при мъже и жени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тизотумаб ведотин повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциалните нежелани реакции като очни нежелани реакции и периферна невропатия (вж. точки 4.4 и 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат особено внимателни, когато шофират или работят с машини, докато не се уверят, че Tivdak няма нежелан ефект върху тях. При оценката на способността на пациентите да извършват дейности, изискващи преценка, моторни или когнитивни умения, трябва да се вземе предвид клиничното състояние на пациентите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Освен ако не е посочено друго, честотите на нежеланите реакции са базирани на честотите на нежеланите реакции поради всички причини, идентифицирани при 425 пациенти с експозиция на най-малко една доза тизотумаб ведотин 2 mg/kg интравенозно по време на период с медиана на продължителността от 3,7 месеца в клинични проучвания.

Най-честите нежелани реакции ($\geq 25\%$) са периферна невропатия (39%), гадене (37%), епистаксис (33%), конюнктивит (32%), алопеция (31%), анемия (27%) и диария (25%).

Тежки (степен ≥ 3) нежелани реакции се наблюдават при 56% от пациентите. Най-честите тежки нежелани реакции ($\geq 2\%$) са анемия (10%), периферна невропатия (6%), умора (5%), коремна болка (3%), неутропения (3%), повръщане (2%), астения (2%) и диария (2%).

Сериозни нежелани реакции се наблюдават при 37% от пациентите. Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) са коремна болка (2%), запек (2%), пирексия (2%), периферна невропатия (2%) и повръщане (2%). Нежелани реакции с летален изход настъпват при 2% от пациентите.

Нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, настъпват при 15% от пациентите, получаващи тизотумаб ведотин; най-честите реакции, водещи до прекратяване на лечението, ($\geq 2\%$) са периферна невропатия (7%), конюнктивит (2%) и кератит (2%).

Нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението, настъпват при 37% от пациентите; най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението, ($\geq 2\%$) са конюнктивит (6%), периферна невропатия (6%) и кератит (3%).

Нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, настъпват при 25% от пациентите; най-честите нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, ($\geq 2\%$) са периферна невропатия (6%), конюнктивит (5%) и кератит (3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични проучвания на тизотумаб ведотин, са изброени по системо-органен клас и предпочитан термин по MedDRA (вж. таблица 3). В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са изброени в следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната честота.

Таблица 3: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	анемия
	Чести	неутропения
	Нечести	фебрилна неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	понижен апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	периферна невропатия ¹

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелана реакция
Нарушения на очите	Много често	конюнктивит, сухо око ² , кератит
	Често	дразнене на окото ³ , блефарит, кератитис пунктата, улцерозен кератит, очен пруритус, очна хиперемия, язва върху конюнктивата, ентропион, конюнктивална хиперемия, еписклерит, възпаление на мейбомиевите жлези
	Нечесто	ерозия на роговицата, трихиаза, наличие на витално оцветяване на роговицата, цикатрикс върху конюнктивата, кератопатия, нарушение на конюнктивата, ерозия на конюнктивата, оток на клепача, мадароза, дисфункция на мейбомиевите жлези, периорбитален оток, симблефарон, халацион, конюнктивална абразия, конюнктивален оток, дегенерация на роговицата, дразнене на роговицата, непрозрачност на роговицата, цикатрикс върху роговицата, изтъняване на роговицата, еритема на клепача, образуване на крусти по ръба на клепача, неинфекциозен конюнктивит, подуване на клепача
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много често	епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много често	гадене ⁴ , диария ⁵ , запек, коремна болка ⁶ , повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много често	алопеция, обрив ⁷ , пруритус
	Нечесто	еритема мултиформе, булозен дерматит, синдром на Stevens-Johnson
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	умора, пирексия, астения

¹ „Периферна невропатия“ включва периферна сензорна невропатия, периферна невропатия, парестезия, периферна сензомоторна невропатия, мускулна слабост, периферна моторна невропатия, хипоестезия, нарушение на походката, невралгия, усещане за парене, демиелинизираща полиневропатия, невротоксичност, полиневропатия, сензорна загуба и усещане за парене по кожата

² „Сухо око“ включва сухо око и повишено слъзоотделяне

³ „Дразнене на окото“ включва секрет от окото, болка в окото, дразнене на окото и оток на окото

⁴ „Гадене“ включва гадене и повдигане

⁵ „Диария“ включва диария и гастроентерит

⁶ „Коремна болка“ включва коремна болка, болка в горната част на корема, коремна дискомфорт, болка в долната част на корема и болезненост на корема

⁷ „Обрив“ включва обрив, макуло-папулозен обрив, еритема, екзема, макулозен обрив, акнеиформен дерматит, пустулозен обрив, уртикария, дерматит, алергичен дерматит, еритематозен обрив, дразнене на кожата и кожна токсичност

Описание на избрани нежелани реакции

Очни нежелани реакции

Очни нежелани реакции се наблюдават при 55% от 425 пациенти с рак на шийката на матката,

лекувани с тизотумаб ведотин в клинични проучвания. Най-честите очни нежелани реакции са конюнктивит (32%), сухо око (17%), кератит (12%) и блефарит (5%). Степен 3 очни нежелани реакции се наблюдават при 3% от пациентите. Случаи на степен 3 улцерозен кератит се съобщават при 1,2% от пациентите. Степен 4 очни нежелани реакции се наблюдават при 0,2% от пациентите, включително улцерозен кератит.

Медианата на времето до първата поява на очна нежелана реакция от каквато и да е степен е 1,2 месеца (диапазон: 0 до 17,1). Очните нежелани реакции водят до прекратяване на лечението при 6%, прекъсване на приложението при 13% и намаляване на дозата при 12% от пациентите. При пациентите, получили очни нежелани реакции, при 59% се наблюдава пълно отзвучаване и при 31% има частично подобрение при последното проследяване. При пациентите със съществуващи очни нежелани реакции при последното проследяване 28% са с максимална степен 1, 10% са с максимална степен 2, а 3% са с максимална степен 3. При пациентите с отзвучаване на събитията медианата на времето до отзвучаване е 0,59 месеца (диапазон: 0 до 12,6) (вж. точка 4.4).

Периферна невропатия

Периферна невропатия се наблюдава при 39% от 425 пациенти с рак на шийката на матката, лекувани с тизотумаб ведотин в клинични изпитвания; 6% са степен 3. Най-честите събития на периферна невропатия от всички степени са периферна сензорна невропатия (23%), периферна невропатия (5%), парестезия (4%), периферна сензомоторна невропатия (3%) и мускулна слабост (3%).

Медианата на времето до появата на първото събитие на периферна невропатия от каквато и да е степен е 2,4 месеца (диапазон: 0 до 11,3). При пациентите, получили периферна невропатия, при 18% се наблюдава пълно отзвучаване и при 21% има частично подобрение при последното проследяване. При пациентите с текуща периферна невропатия при последното проследяване 45% са с максимална степен 1, 27% са с максимална степен 2, а 10% са с максимална степен 3. При пациентите с отзвучаване на събитията медианата на времето до отзвучаване е 0,72 месеца (диапазон: 0 до 20,7) (вж. точка 4.4).

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции се наблюдават при 1,6% от 425 пациенти с рак на шийката на матката, лекувани с тизотумаб ведотин в клинични проучвания, включително еритема мултиформе (0,7%), булозен дерматит (0,5%) и SJS (0,5%). Тежки кожни нежелани реакции степен ≥ 3 се наблюдават при 0,5% от пациентите, включително при 1 пациент има летален изход.

Медианата на времето до появата на първото събитие на тежки кожни нежелани реакции е 0,2 месеца (диапазон: 0,1 до 0,9). При пациентите, получили тежки кожни нежелани реакции, при 43% има пълно отзвучаване при последното проследяване. При пациентите с отзвучаване на събитията медианата на времето до отзвучаване е 0,79 месеца (диапазон: 0,5 до 2,3).

Стомашно-чревни нежелани реакции

Гадене, диария, запек, коремна болка и повръщане са най-честите стомашно-чревни нарушения от каквато и да е степен, съобщени при 425 пациенти с рак на шийката на матката, лекувани с тизотумаб ведотин. Гадене се наблюдава при 37% от пациентите и е степен ≥ 3 при 1% от пациентите. Диария се наблюдава при 25% от пациентите и е степен ≥ 3 при 2% от пациентите. Запек се наблюдава при 24% от пациентите и е степен ≥ 3 при 1% от пациентите. Коремна болка се наблюдава при 22% от пациентите и е степен ≥ 3 при 3% от пациентите. Повръщане се наблюдава при 20% от пациентите и е степен ≥ 3 при 2% от пациентите.

Специални популации

Старческа възраст

При 425 пациенти с рак на шийката на матката, лекувани с тизотумаб ведотин в клинични проучвания, 60 (14%) са на възраст ≥ 65 години. Степен ≥ 3 нежелани реакции се наблюдават

при 60% от пациентите ≥ 65 години и при 55% от пациентите < 65 години. Сериозни нежелани реакции се наблюдават при 35% от пациентите ≥ 65 години и при 38% от пациентите < 65 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с тизотумаб ведотин. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции и трябва да се приложи поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX23

Механизъм на действие

Тизотумаб ведотин е конюгат антитяло-лекарство (ADC), насочено към тъканен фактор (TF), клетъчен повърхностен протеин, който се експресира в по-голямо количество от различни солидни тумори, отколкото от нормалните тъкани. Малката молекула, MMAE, е средство, разрушаващо микротубулите, и е свързана с антитялото чрез разцепващ се от протеаза линкер. Тизотумаб ведотин се свързва с TF-експресиращите туморни клетки, ADC-TF комплексът се интернализира и локалното освобождаване на MMAE настъпва чрез протеолитично разцепване. MMAE разрушава микротубулната мрежа на активно делящите се клетки, което води до спиране на клетъчния цикъл и апоптозна клетъчна смърт.

Директната цитотоксичност в TF-експресиращите клетки, bystander цитотоксичност (спрямо съседни клетки), антитяло-зависимата клетъчно-медирана цитотоксичност, антитяло-зависимата клетъчно-медирана фагоцитоза и имуногенна клетъчна смърт са доказани *in vitro* с тизотумаб и/или тизотумаб ведотин.

Имуногенност

Антилекарствени антитела (ADA) се откриват често (5% в клинични проучвания). Няма данни за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени.

Електрофизиология на сърцето

Ефектът на тизотумаб ведотин (2 mg/kg на всеки 3 седмици) върху QTc интервала е оценен при 153 пациенти. При доза 2 mg/kg на всеки 3 седмици тизотумаб ведотин няма клинично значим ефект върху удължаването на QTc.

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на шийката на матката

SGNTV-003

Ефикасността на тизотумаб ведотин е оценена в открито, многоцентрово проучване фаза 3 (SGNTV-003) при 502 пациенти с рецидивирал или метастатичен рак на шийката на матката, които са получили една или две предходни системни схеми на лечение, включващи дублетна химиотерапия (пациенти без предходна експозиция на платина са допустими) със или без бевацизумаб и анти-PD-1/PD-L1 средство, ако отговарят на условията и са на разположение. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават тизотумаб ведотин 2 mg/kg интравенозно на всеки 3 седмици или химиотерапия по избор на изследователя (топотекан, винорелбин, гемцитабин, иринотекан или пеметрексед) до прогресия на заболяване или неприемлива токсичност.

Рандомизирането е стратифицирано по функционално състояние по ECOG (0 спрямо 1), предходно приложение на бевацизумаб (да спрямо не), регион (САЩ, ЕС, друг) и предходно приложение на анти-PD-1 или анти-PD-L1 (да спрямо не). Оценки на отговора спрямо тумора са провеждани на всеки 6 седмици за първите 30 седмици и на всеки 12 седмици след това.

Пациентите са изключени от проучването, ако имат първична невроендокринна, лимфоидна или саркоматозна хистология, клинично значимо активно заболяване на очната повърхност, предходен епизод на цикатризиращ конюнктивит или очен SJS, степен ≥ 2 периферна невропатия, клинично значими проблеми или рискове, свързани с кръвене, включително известни нарушения на коагулацията, дифузна алвеоларна хеморагия от васкулит и известна хеморагична диатеза, или значими сърдечносъдови проблеми или рискове.

Първичната крайна точка на проучването е общата преживяемост (OS). Основните вторични крайни точки са преживяемост без прогресия (PFS) и честота на обективен отговор (objective response rate, ORR) според оценката на изследователя с използване на RECIST v1.1.

При рандомизираните 502 пациенти медианата на възрастта е 50 години (диапазон: 26 до 80), 49% са от бялата раса, 36% са с азиатски произход и 2% са чернокожи. Седемнадесет процента от пациентите са ≥ 65 години. Двадесет процента от пациентите са от испански или латиноамерикански произход. Шестдесет и три процента от пациентите са със сквамозноклетъчен карцином, 32% са с аденокарцином, а 5% са с аденосквамозна хистология. Функционалното състояние по ECOG е 0 (54%) или 1 (46%). Шестдесет и един процент от пациентите са получили 1 предходна линия на системна терапия, а 38% са получили 2 предходни линии на системна терапия. Шест пациенти (1,2%) не са получавали и 496 пациенти (99%) са получили предходно лечение със съдържаща платина химиотерапия, те са с рекурентно или метастатично заболяване. Шестдесет и четири процента от пациентите са получавали бевацизумаб, а 27% от пациентите са получавали анти-PD-1 или анти-PD-L1 като част от тяхната предходна системна терапия.

При медиана на продължителността на проследяването 10,8 месеца (95% CI: 10,3 до 11,6), в SGNTV-003 се демонстрира статистически значимо подобрене на OS, PFS и ORR при пациентите, лекувани с тизотумаб ведотин в сравнение с химиотерапия. Резултатите за ефикасността са обобщени в таблица 4 и на фигури 1 и 2.

Таблица 4. Резултати за ефикасността в SGNTV-003

Крайна точка	Тизотумаб ведотин N = 253	Химиотерапия N = 249
Обща преживяемост		
Брой (%) пациенти със събития	123 (48,6)	140 (56,2)
Медиана в месеци (95% CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Коефициент на риск (95% CI)	0,70 (0,54; 0,89)	
2-странна р-стойност	0,0038 ¹	
Преживяемост без прогресия ²		
Брой (%) пациенти със събития	198 (78,3)	194 (77,9)
Медиана в месеци (95% CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Коефициент на риск (95% CI)	0,67 (0,54; 0,82)	
2-странна р-стойност	< 0,0001 ³	
Потвърдена честота на обективен отговор (CR + PR) ²		
ORR (%) (95% CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Продължителност на отговора ⁴		
Медиана в месеци (95% CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8, NR)

CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; NR = не е достигнат; ORR = честота на обективен отговор; PR = частичен отговор.

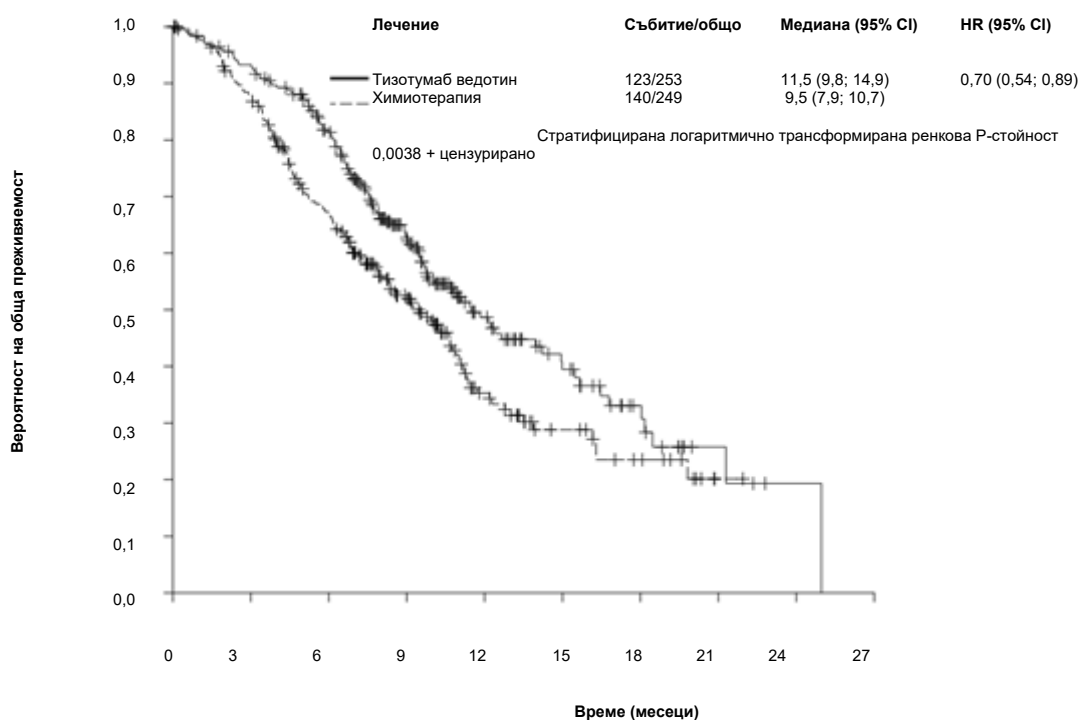
¹ Прагът за статистическа значимост е 0,0226 (2-странен)

² Определено чрез оценка от изследователя с използване на RECIST v1.1

³ Прагът за статистическа значимост е 0,0453 (2-странен)

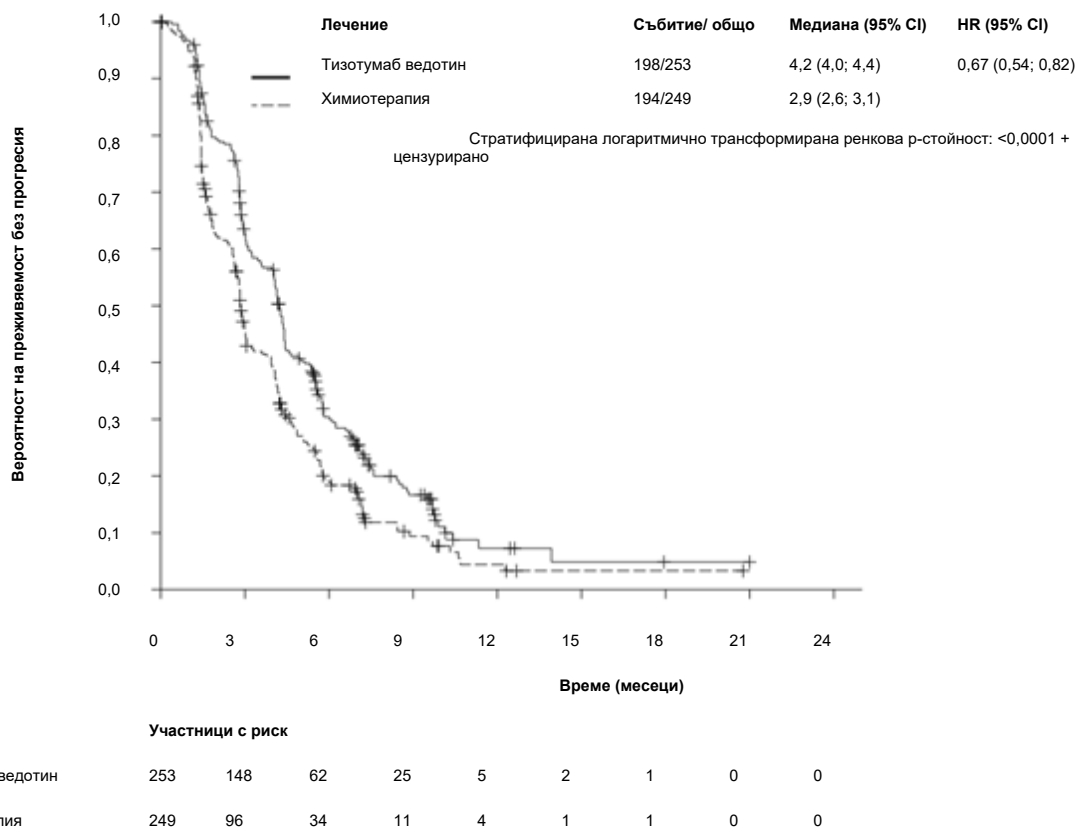
⁴ Въз основа на пациентите с най-добра честота на обективен отговор, според потвърден пълен или частичен отговор (n = 45 за тизотумаб ведотин, n = 13 за химиотерапия)

Фигура 1. Крива на Kaplan Meier на общата преживяемост



Участници с риск										
Тизотумаб ведотин	253	234	191	109	52	29	14	4	1	0
Химиотерапия	249	212	150	87	37	19	11	1	0	0

Фигура 2. Крива на Kaplan Meier на преживяемостта без прогресия



Като цяло се наблюдава съответствие в резултатите за ефикасност по отношение на OS и PFS в рамките на предварително определените подгрупи пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изследванията с Tivdak във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на рак на шийката на матката (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи е изчислено, че централният обем на разпределение на тизотумаб ведотин е 3,10 l.

In vitro, свързването на MMAE с човешки плазмени протеини варира от 68–82%.

Биотрансформация

Катаболизъмът на тизотумаб ведотин не е проучван при хора; въпреки това се очаква той да претърпи катаболизъм до малки пептиди, аминокиселини, неконюгиран MMAE и неконюгирани, свързани с MMAE метаболити. Тизотумаб ведотин освобождава MMAE чрез протеолитично разцепване и MMAE *in vitro* се метаболизира главно чрез CYP3A4. *In vivo* данните при животни и хора предполагат, че само малка фракция от MMAE, освободена от тизотумаб ведотин, се метаболизира. Нивата на метаболитите на MMAE не са измервани в човешка плазма.

Елиминиране

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи медианата на терминалния полуживот на тизотумаб ведотин е приблизително 4,04 дни, а терминалният полуживот на ММАЕ е приблизително 2,56 дни. Изчислено е, че линейният клирънс на тизотумаб ведотин е 1,42 l/ден и след доза 2 mg/kg приблизително 60% от дозата е изчислено, че се елиминира чрез линеен клирънс (CL). Изчислено е, че клирънсът на неконюгиран ММАЕ е 42,8 l/ден. Елиминирането на ММАЕ изглежда е ограничено от неговата скорост на освобождаване от тизотумаб ведотин.

Екскреция

Екскрецията на тизотумаб ведотин не е напълно охарактеризирана. След единична доза на друг ADC, който съдържа ММАЕ, 17% от общия приложен ММАЕ се възстановява във фецеса и 6% в урината в рамките на 1-седмичен период, основно като непроменено лекарство. Очаква се сходен профил на екскреция на ММАЕ след прилагане на тизотумаб ведотин.

Специфични популации

Старческа възраст

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи, възрастта (21 до 81 години) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на тизотумаб ведотин.

Пол

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на тизотумаб ведотин.

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи, не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на тизотумаб ведотин и ММАЕ при пациенти с леко (креатининов клирънс; CrCL > 60-90 ml/min, n = 142) или умерено (CrCL 30-60 ml/min, n = 42) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Ефектът на тежко бъбречно увреждане или на терминален стадий на бъбречна болест, със или без диализа, върху фармакокинетиката на тизотумаб ведотин и неконюгиран ММАЕ не е известен.

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи, не са наблюдавани клинично значими разлики в експозициите на тизотумаб ведотин при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 1 до 1,5 × ULN и каквато и да е AST, или общ билирубин ≤ ULN и AST > ULN, n = 58) в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, докато експозициите на ММАЕ са 37% по-високи при лека степен на чернодробно увреждане в сравнение с нормална чернодробна функция. Ефектът на умерено или тежка степен на чернодробно увреждане или чернодробна трансплантация върху фармакокинетиката на тизотумаб ведотин или неконюгиран ММАЕ не е известен.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

При анализа на експозиция-отговор при 2 mg/kg на всеки 3 седмици, по-високата експозиция на тизотумаб ведотин се свързва с по-висока честота на някои нежелани реакции (напр. степен ≥ 2 очни нежелани реакции), а по-ниската експозиция се свързва с по-ниска ефикасност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

Проведени са проучвания за токсичност при многократно прилагане с тизотумаб ведотин при експозиция, отговаряща приблизително на 2,3 – 4,3 пъти площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) при хора при препоръчителната клинична доза. Наблюдавани са

кожни лезии при проучване с многократно прилагане на дози ≥ 3 mg/kg при маймуни (13 седмици). Кожните промени са напълно обратими до края на 6-седмичния период на възстановяване. При плъхове и дългоопашати макаци приложението на ММАЕ и тизотумаб ведотин (само на маймуни са прилагани ≥ 3 mg/kg) води до обратима костномозъчна токсичност и свързани ефекти върху периферните кръвни клетки. Зачервяване или подуване на очите и конюнктивата (със или без секрет) и/или конюнктивит са наблюдавани след лечение с тизотумаб ведотин 5 mg/kg при маймуни (13 седмици). Тези находки са обратими след 6-седмичен период на възстановяване.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с тизотумаб ведотин или ММАЕ.

Генотоксичност

ММАЕ дава позитивен резултат за генотоксичност при *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък на плъхове чрез анеугенен механизъм.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Не са провеждани специални проучвания по отношение на фертилитета с тизотумаб ведотин или ММАЕ.

Резултатите от проучвания за токсичност при многократно прилагане обаче показват потенциал тизотумаб ведотин да увреди мъжкия и женския фертилитет.

Резултатите от 13-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци, на които е приложен тизотумаб ведотин, показват атрофия на семенните тубули на тестисите и липса на сперма, намалено съдържание на сперма и епителна вакуолизация в епидидимите. Промените са свързани с намален размер на тестисите и намален брой или пълна липса на сперматозоиди или на тяхната подвижност, наблюдавани при дози 1, 3 и 5 mg/kg, съответстващи на приблизително 0,5- до 4-кратна системна експозиция при хора (на базата на AUC) при клиничната препоръчителна доза. Наблюдавано е частично възстановяване на тестисите и епидидимите при 3 и 5 mg/kg; и пълно възстановяване при 1 mg/kg след 6-седмичен период на възстановяване.

Наблюдавани са ефекти върху яйчниците в проучвания за токсичност при многократно прилагане на други ММАЕ-съдържащи ADC. Леко до умерено намаление на броя или липса на вторични и третични овариални фоликули се наблюдава при млади женски дългоопашати макаци при дози ≥ 3 mg/kg седмично за 4 седмици. При тези ефекти се наблюдава възстановяване 6 седмици след края на приложението и не са наблюдавани промени в примордиалните фоликули.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с тизотумаб ведотин за оценка на неговия ефект по отношение на репродуктивните способности и феталното развитие. Въз основа на механизма на действие и находките от проучванията при животни, тизотумаб ведотин може да предизвика ембриофетално увреждане, когато се прилага на бременна жена. Интравенозното приложение на ММАЕ при бременни плъхове по време на органогенезата (гестационни дни 6 и 13) води до повишен общ брой фетални резорбции, постимплантационни загуби, преждевременно раждане, загуба на жизнеспособни фетуси и тератогенна ембриофетална токсичност при доза 0,2 mg/kg (приблизително 0,5 пъти AUC при хора при препоръчителната доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
Захароза
D-манитол

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години

Реконституиран разтвор във флакона

Химичната и физична стабилност по време на употреба на реконституирания разтвор са демонстрирани за до 24 часа при 2°C до 8°C или за 8 часа при 9°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране изключва риска от микробно замърсяване, реконституираният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Разреден разтвор в инфузионния сак

Химичната и физична стабилност по време на употреба на разредения разтвор са доказани за периодите, посочени в таблица 5.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риска от микробно замърсяване, разреденият разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Таблица 5: Условия на съхранение в хладилник на разредения разтвор Tivdak

Разтворител, използван за приготвяне на инфузионния разтвор	Условия на съхранение на разредения разтвор Tivdak (включително времето за инфузията)
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	До 18 часа при 2°C до 8°C
Декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор	До 24 часа при 2°C до 8°C
Рингер лактат инжекционен разтвор	До 12 часа при 2°C до 8°C

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml стъклен флакон тип I със сива запушалка от бутилова гума, тапа и капачка, обкатка (20 mm) със сребриста алуминиева капачка и червен диск. Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране в еднодозов флакон

1. Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на цитотоксични лекарствени продукти.
2. Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтворите за прилагане.
3. Изчислете препоръчителната доза въз основа на действителното тегло на пациента, за да определите броя на необходимите флакони.
4. Реконституирайте всеки флакон 40 mg с 4 ml стерилна вода за инжекции до получаване на 10 mg/ml Tivdak.
5. Смесете внимателно с въртеливо движение флакона до пълно разтваряне на съдържанието. Оставете реконституирания(те) флакон(и) неподвижен(и). Не разклащайте флакона. Да не се излага на директна слънчева светлина.
6. Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат визуално проверени за видими частици и промяна на цвета, доколкото позволяват разтворът и флаконът. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до кафеникаво-жълт и да не съдържа видими частици. Изхвърлете всеки флакон, който съдържа видими частици или има промяна на цвета.
7. Въз основа на изчисленото количество на дозата, реконституираният разтвор от флакона(ите) трябва незабавно да се добави към инфузионния сак. Този продукт не съдържа консерванти. Ако не се използват незабавно, реконституираният разтвор във флаконите може да се съхранява до 24 часа в хладилник при 2°C до 8°C или при стайна температура (от 9°C до 25°C) за максимално 8 часа преди разреждане. Да не се замразява. Изхвърлете неизползваните флакони с реконституиран разтвор след изтичане на препоръчаното време за съхранение.

Разреждане в инфузионния сак

8. Изтеглете изчисленото количество реконституиран разтвор, отговарящ на дозата, от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
9. Разрежете Tivdak с един от следните: декстроза 50 mg/ml (5%), натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или Рингер лактат инжекционен разтвор. Обемът на инфузионния разтвор (разредител) в сака трябва да е достатъчен за постигане на крайна концентрация 0,7 mg/ml до 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака. Да не се излага на пряка слънчева светлина.
11. Преди прилагане проверете визуално инфузионния сак за наличие на видими частици или промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до кафеникаво-жълт и да не съдържа видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако забележите видими частици или промяна на цвета.
12. Изхвърлете неизползваната част, останала в еднодозовите флакони.

Приложение

13. Уверете се, че са приложени капки за очи, съдържащи кортикостероид и вазоконстриктор (вж. точка 4.2).
14. Поставете студен компрес, който да покрие изцяло очите след приложението на капките за очи, съдържащи вазоконстриктор, оставете го по време на инфузията и до 30 минути

- след инфузията. Сменяйте студените компреси според необходимостта в хода на инфузията, за да се гарантира, че областта на очите остава студена (вж. точка 4.2).
15. Незабавно приложете инфузията в продължение на 30 минути чрез интравенозна система с вграден филтър, с размер на порите 0,2 µm.
16. Ако инфузията не се приложи незабавно, съхранявайте разределения разтвор Tivdak в хладилник, както е посочено в таблица 5 (вж. точка 6.3). Изхвърлете го, ако времето на съхранение превишава тези граници. Да не се замразява. След изваждане от хладилника завършете приложението на разределения инфузионен разтвор Tivdak в рамките на 4 часа (включително времето за прилагане на инфузията).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1911/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 март 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Дания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства. Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tivdak 40 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
тизотумаб ведотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 40 mg тизотумаб ведотин.
След разтваряне всеки ml от разтвора съдържа 10 mg тизотумаб ведотин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: D-манитол, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне

Преди употреба прочетете листовката.

Да не се разклаща.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен: работете с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1911/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tivdak 40 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

тизотумаб ведотин

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интравенозно приложение само след разтваряне и разреждане.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg

6. ДРУГО

Цитотоксичен

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tivdak 40 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор тизотумаб ведотин (tisotumab vedotin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tivdak и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tivdak
3. Как се прилага Tivdak
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tivdak
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tivdak и за какво се използва

Tivdak е противораково лекарство, което съдържа активното вещество тизотумаб ведотин.

То се използва при възрастни за лечение на рак на шийката на матката. Tivdak се прилага, когато ракът се е появил повторно или се е разпространил след предходно противораково лечение.

Активното вещество в Tivdak е моноклонално антитяло (вид протеин, който е направен, така че да разпознава и да се свързва със специфична мишена), което е свързано с монометил ауристатин Е (ММАЕ), вещество, предназначено да убива раковите клетки. Моноклоналното антитяло се свързва с протеин, наречен тъканен фактор, който се намира в голямо количество по повърхността на много видове ракови клетки, и доставя ММАЕ в раковите клетки. След като навлезе в раковите клетки, ММАЕ ги убива, като препятства тяхната способност да се делят и растат. Tivdak също така стимулира имунната система (естествената защита на организма) да атакува раковите клетки и се очаква комбинацията от тези действия да забави развитието на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tivdak

Не трябва да Ви бъде прилаган Tivdak

- ако сте алергични към тизотумаб ведотин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Преди да получите Tivdak, трябва да кажете на Вашия лекар за всичките си заболявания, включително, ако:

- някога сте имали проблеми със зрението или очите
- имате периферна невропатия (увреждане на нервите, предизвикващо изтръпване или мравучкане на ръцете или ходилата)
- имате чернодробни проблеми

Предупреждения и предпазни мерки

Очни проблеми

Tivdak може да предизвика очни проблеми, включително сухо око, сърбеж в окото, усещане сякаш в окото Ви има нещо, зачервяване на окото, болка в окото, прекомерно слъзоотделяне, затруднено отваряне на окото, образуване на корички около окото, дразнене на окото, усещане за парене или смъдене в окото, влошено зрение или необичайна чувствителност към светлина.

Преди започване на Tivdak ще бъдете насочени към очен специалист за очен преглед. Вашият лекар ще проверява очите Ви преди да Ви бъде приложена всяка инфузия (вливане) и ще Ви пита дали имате някакви признаци или симптоми на проблеми с очите. Може да бъдете насочени към очен специалист, ако имате каквито и да е нови или влошаващи се признаци и симптоми на очни проблеми. Ако имате очни проблеми, Вашият лекар може да спре временно или да намали дозата до подобряване на признаците и симптомите. Ако Вашият очен проблем се влоши, Вашият лекар може да спре лечението Ви.

Вашият лекар ще Ви предпише 3 различни вида капки за очи преди да започне лечението с Tivdak.

Носете със себе си капките за очи всеки път, когато Ви се прилага Tivdak и ги използвайте съгласно указанията на Вашия лекар за намаляване на риска от очни проблеми:

- трябва да прилагате по 1 капка от капките за очи, съдържащи кортикостероид, във всяко око 3 пъти на ден, като се започне 1 ден преди всяка инфузия и продължете, както Ви е предписано до 3 дни след всяка инфузия
- трябва да прилагате съдосвиващи капки за очи във всяко око непосредствено преди всяка инфузия
- трябва да прилагате овлажняващи капки за очи всеки ден многократно в хода на лечението и за 30 дни след последната доза Tivdak

Студени компреси ще бъдат поставяни върху очите Ви преди инфузията и трябва да се използват по време на и в продължение на 30 минути след инфузията.

Не носете контактни лещи по време на лечението Ви с Tivdak, освен ако Вашият лекар Ви е казал да ги използвате.

Проблеми с нервите

Tivdak може да предизвика проблеми с нервите (невропатия) като изтръпване, мравучкане или усещане за парене по ръцете и ходилата Ви или мускулна слабост. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми на проблеми с нервите. Ако това се случи, Вашият лекар може да спре временно лечението или да намали дозата Ви до отзвучаване на Вашите симптоми. Ако Вашите симптоми се влошат, Вашият лекар може да спре лечението Ви.

Кожни проблеми

Tivdak може да предизвика тежки кожни проблеми, като синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе (образуване на червени петна по кожата) и булозен дерматит (образуване на мехури по кожата). Признаците и симптомите включват обрив, който изглежда като

пръстени (подобни на мишена лезии), образуване на мехури или белене на кожата, болезнени възпаления или язви в устата, носа, гърлото или гениталната област, повишена температура или грипозни симптоми или увеличени лимфни възли. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате някакви признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Вашият лекар може да спре временно лечението Ви до установяване на причината за тези симптоми. Ако реакцията на кожата се влоши и бъде потвърдена, Вашият лекар може да спре лечението Ви.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Tivdak

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства за гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол) или вирусни инфекции (напр. боцепревир, кобицистат, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир), тъй като те могат да повишат количеството на Tivdak в кръвта Ви. Ако нормално приемате тези лекарства, Вашият лекар може да ги промени и да Ви предпише други лекарства по време на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства за бактериални инфекции (напр. кларитромицин, телитромицин, рифампицин), тъй като те могат да повишат или понижат количеството на Tivdak в кръвта Ви. Ако нормално приемате тези лекарства, Вашият лекар може да ги промени и да Ви предпише други лекарства по време на лечението.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете това лекарство.

Tivdak може да увреди Вашето все още неродено дете. Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна.

Ако сте жена, която използва Tivdak, и можете да забременявате, трябва да използвате контрацепция по време на лечение и за най-малко 2 месеца след спиране на това лекарство. Ако сте мъж, който използва Tivdak, и Вашата партньорка може да забременява, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и за най-малко 4 месеца след като спрете да приемате това лекарство. Говорете с Вашия лекар, за да разберете какви форми на контрацепция са подходящи за Вас.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата и дали може да навреди на Вашето дете. Не трябва да кърмите по време на лечението и за най-малко 3 седмици след спиране на Tivdak.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре по време на лечението.

3. Как се прилага Tivdak

Ще получавате Tivdak в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в прилагането на такива лечения.

Колко Tivdak ще получавате

Препоръчителната доза от това лекарство е 2 mg на всеки килограм телесно тегло (до максимално 200 mg при пациенти ≥ 100 kg), прилагани веднъж на всеки 3 седмици. Вашият лекар ще прецени колко терапии са Ви необходими.

Как ще получавате Tivdak

Ще получавате Tivdak чрез инфузия (вливане) във вена в продължение на 30 минути. Вашият лекар може да намали дозата, да спре временно или за постоянно лечението с Tivdak, ако имате нежелани реакции. Студени компреси ще бъдат поставени върху очите Ви по време на инфузията и в продължение на 30 минути след инфузията.

Ако сте пропуснали доза Tivdak

Много важно е да спазвате всички определени часове за прилагане на Tivdak. Ако пропуснете планиран час, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, за да се планира следващата доза.

Ако спрете да получавате Tivdak

Не спирайте лечението с Tivdak преди да сте го обсъдили с Вашия лекар. Спирането на лечението може да спре действието на лекарството.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от възможните нежелани реакции може да са сериозни

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Възпаление на тънката обвивка, покриваща предната част на окото (конюнктивит) или прозрачния слой, покриващ зеницата и ириса (кератит).
- Проблеми с нервите. Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате изтръпване, мравучкане или усещане за парене по ръцете и ходилата Ви или мускулна слабост.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Увреждане или образуване на язви върху прозрачния слой, който покрива зеницата и ириса (кератитис пунктата, улцерозен кератит) или на тънката обвивка, покриваща предната част на окото (конюнктивална язва).
- Обръщане навътре на клепача (ентропион).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Тежки кожни реакции. Това лекарство може да предизвика кожни реакции като синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе (образуване на червени петна по кожата) и булозен дерматит (образуване на мехури по кожата). Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате някои от тези признаци или симптоми на тежка кожна реакция: кожни реакции, които приличат на пръстени (подобни на мишена лезии), обрив или сърбеж, който продължава да се влошава, образуване на мехури или белене на кожата,

болезнени възпаления или язви в устата, носа, гърлото или в областта на гениталиите, повишена температура или грипоподобни симптоми или увеличени лимфни възли.

- Образуване на белези или промени на прозрачния слой, който покрива зеницата и ириса (цикатрикс на роговицата, дегенерация на роговицата) или на тънката обвивка, покриваща предната част на окото (цикатрикс на конюнктивата).
- Възпаление на окото, което причинява залепване на клепача към очната ябълка (симблефарон).

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Гадене
- Кървене от носа (епистаксис)
- Загуба на коса (алопеция)
- Намален брой на червените кръвни клетки (анемия)
- Диария
- Запек
- Намален апетит
- Умора
- Коремна болка
- Обрив
- Сухо око
- Повръщане
- Повишена температура (пирексия)
- Липса на енергия (астения)
- Сухота или сърбеж по кожата (пруритус)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Дразнене на окото
- Нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения)
- Възпаление на клепача (блефарит) или жлезите на клепача (мейбомиенит)
- Сърбеж в окото (очен пруритус)
- Зачервяване на окото (очна хиперемия) или на тънката обвивка, покриваща предната част на окото (конюнктивална хиперемия)
- Възпаление на тъканта между вътрешността на клепача и бялата част на окото (еписклерит)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Увреждане, дразнене, помътняване или изтъняване на прозрачния слой, покриващ зеницата и ириса (ерозия на роговицата, наличие на витално оцветяване на роговицата, кератопатия, дразнене на роговицата, непрозрачност на роговицата, изтъняване на роговицата)
- Растеж на миглите навътре към окото (трихиаза)
- Треска с понижаване на броя на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- Увреждане, подуване или възпаление на тънката обвивка, покриваща предната част на окото (нарушение на конюнктивата, ерозия на конюнктивата, конюнктивална абразия, конюнктивален оток, неинфекциозен

- конюнктивит)
- Подуване, зачервяване или образуване на корички по клепачите (оток на клепача, подуване на клепача, еритема на клепача, образуване на корички по ръба на клепача)
- Падане на миглите (мадароза)
- Нарушена функция на жлезите на клепача (дисфункция на мейбомиевите жлези)
- Подуване на областта около окото (периорбитален едем)
- Ечемик (халацион)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tivdak

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Не съхранявайте неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tivdak

- Активно вещество: тизотумаб ведотин.
- Един флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 40 mg тизотумаб ведотин.
- След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 10 mg тизотумаб ведотин.

Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза и D-манитол.

Как изглежда Tivdak и какво съдържа опаковката

Tivdak прах за концентрат за инфузионен разтвор е бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса или прах.

Tivdak се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Дания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; España; France; Hrvatska;
Ireland; Ísland; Italia; Κύπρος; Latvija;
Lietuva; Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Österreich; Polska; Portugal;
România; Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige

Genmab A/S
Тел.: +45 89 88 95 37
EURmedinfo@genmab.com

Deutschland
Genmab Germany GmbH
Tel: +49 89 380 380 92
EURmedinfo@genmab.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за приготвяне и приложение

Реконституиране в еднодозов флакон

1. Следвайте процедурите за правилна работа и изхвърляне на цитотоксични лекарствени продукти.
2. Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и приготвяне на разтворите за прилагане.
3. Изчислете препоръчителната доза въз основа на действителното тегло на пациента, за да определите броя на необходимите флакони.
4. Реконституируйте всеки флакон 40 mg с 4 ml стерилна вода за инжекции до получаване на 10 mg/ml Tivdak.
5. Смесете внимателно с въртеливо движение флакона до пълно разтваряне на съдържанието. Оставете реконституирания(те) флакон(и) неподвижен(и). Не разклащайте флакона. Да не се излага на директна слънчева светлина.
6. Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат визуално проверени за видими частици и промяна на цвета, доколкото позволяват разтворът и

- контейнерът. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до кафеникаво-жълт и да не съдържа видими частици. Изхвърлете всеки флакон, който съдържа видими частици или има промяна на цвета.
7. Въз основа на изчисленото количество на дозата, реконституираният разтвор от флакона(ите) трябва незабавно да се добави към инфузионния сак. Този продукт не съдържа консерванти. Ако не се използват незабавно, реконституираният разтвор във флаконите може да се съхранява до 24 часа в хладилник при температура от 2°C до 8°C или при стайна температура (от 9°C до 25°C) за максимално 8 часа преди разреждане. Да не се замразява. Изхвърлете неизползваните флакони с реконституиран разтвор след изтичане на препоръчаното време за съхранение.

Разреждане в инфузионния сак

8. Изтеглете изчисленото количество реконституиран разтвор, отговарящ на дозата от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак.
9. Разрежете Tivdak с един от следните: декстроза 50 mg/ml (5%), натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или Рингер лактат инжекционен разтвор. Обемът на инфузионния разтвор (разредител) в сака трябва да е достатъчен за постигане на крайна концентрация 0,7 mg/ml до 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте сака. Да не се излага на пряка слънчева светлина.
11. Преди прилагане проверете визуално инфузионния сак за наличие на видими частици или промяна на цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до кафеникаво-жълт и да не съдържа видими частици. Не използвайте инфузионния сак, ако забележите видими частици или промяна на цвета.
12. Изхвърлете неизползваната част, останала в еднородовите флакони.

Приложение

13. Уверете се, че са приложени капки за очи, съдържащи кортикостероид и вазоконстриктор (вижте точка 4.2).
14. Поставете студен компрес, който да покрие изцяло очите след приложението на капките за очи, съдържащи вазоконстриктор, оставете го по време на инфузията и до 30 минути след инфузията. Сменяйте студените компреси според необходимостта в хода на инфузията, за да се гарантира, че областта на очите остава студена (вижте точка 4.2).
15. Незабавно приложете инфузията в продължение на 30 минути чрез интравенозна система с вграден филтър, с размер на порите 0,2 µm.
16. Ако инфузията не се приложи незабавно, съхранявайте разредения разтвор Tivdak в хладилник, както е посочено в таблица 1. Изхвърлете го, ако времето на съхранение превишава тези граници. Да не се замразява. След изваждане от хладилника завършете приложението на разредения инфузионен разтвор Tivdak в рамките на 4 часа (включително времето за прилагане на инфузията).

Таблица 1: Условия на съхранение в хладилник на разредения разтвор Tivdak

Разтворител, използван за приготвяне на инфузионния разтвор	Условия на съхранение на разредения разтвор Tivdak (включително времето на инфузията)
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	До 18 часа при 2°C до 8°C
Декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор	До 24 часа при 2°C до 8°C
Рингер лактат инжекционен разтвор	До 12 часа при 2°C до 8°C

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.