

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivdak 40 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 40 mg τισοτουμάβης βεδοτίνης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg τισοτουμάβης βεδοτίνης.

Η τισοτουμάβη βεδοτίνη αποτελείται από ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG1-κάπα συζευγμένο με μονομέθυλο-αουριστατίνη E (MMAE) μέσω ενός διασπώμενου από πρωτεάση συνδέτη vc (βαλίνη-κιτροουλίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη συμπαγής πάστα ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tivdak ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με εξέλιξη της νόσου κατά τη συστηματική θεραπεία ή μετά από αυτήν (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Tivdak θα πρέπει να γίνονται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. Πριν από την πρώτη έγχυση και όπως ενδείκνυται κλινικά, ένας οφθαλμίατρος θα πρέπει να διενεργήσει οφθαλμολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της οπτικής οξύτητας και του βιομικροσκοπικού ελέγχου (βλ. «Οφθαλμική φροντίδα» στο τέλος αυτής της παραγράφου και στην παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Tivdak είναι 2 mg/kg (έως μέγιστη δόση 200 mg για ασθενείς ≥ 100 kg) κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Τροποποιήσεις δόσης

Το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα μείωσης της δόσης του Tivdak αναφέρεται στον Πίνακα 1. Το Tivdak θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη δόση

0,9 mg/kg.

Πίνακας 1: Χρονοδιάγραμμα μείωσης δόσης

	Επίπεδο δόσης
Δόση έναρξης	2 mg/kg (έως μέγιστη δόση 200 mg)
Πρώτη μείωση δόσης	1,3 mg/kg (έως μέγιστη δόση 130 mg)
Δεύτερη μείωση δόσης	0,9 mg/kg (έως μέγιστη δόση 90 mg)

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στον Πίνακα 2. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε οφθαλμίατρο το συντομότερο δυνατό για αξιολόγηση νέων ή επιδεινούμενων οφθαλμικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2: Τροποποιήσεις δόσης

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα*	Εμφάνιση	Τροποποίηση δόσης
Κερατίτιδα	Βαθμού 1	Οποιαδήποτε	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου σταθεροποιηθεί κλινικά και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με την ίδια δόση.
	Βαθμού 2	Πρώτη εμφάνιση	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου επιτευχθεί Βαθμός ≤ 1 και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με το αμέσως κατώτερο επίπεδο δόσης.
		Δεύτερη εμφάνιση	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου επιτευχθεί Βαθμός ≤ 1 και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με το αμέσως κατώτερο επίπεδο δόσης. Εάν δεν υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1 , διακόψτε οριστικά.
		Τρίτη εμφάνιση	Διακόψτε οριστικά.
	Βαθμού 3 ή 4	Οποιαδήποτε	Διακόψτε οριστικά.
Εξέλκωση επιπεφυκότα	Βαθμού 1 ή 2	Πρώτη εμφάνιση	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου σταθεροποιηθεί κλινικά και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με το αμέσως κατώτερο επίπεδο δόσης.
		Δεύτερη εμφάνιση ή επόμενες	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου σταθεροποιηθεί κλινικά και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με το αμέσως κατώτερο επίπεδο δόσης. Εάν δεν υπάρχει σταθεροποίηση ή βελτίωση, διακόψτε οριστικά.
	Βαθμού 3 ή 4	Οποιαδήποτε	Διακόψτε οριστικά.
Ουλοποίηση επιπεφυκότα ή κερατοειδούς ή συμβλέφαρο	Οποιοδήποτε βαθμού	Οποιαδήποτε	Διακόψτε οριστικά.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα*	Εμφάνιση	Τροποποίηση δόσης
Επιπεφυκίτιδα και άλλες οφθαλμικές αντιδράσεις	Βαθμού 1	Οποιαδήποτε	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου σταθεροποιηθεί κλινικά και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με την ίδια δόση.
	Βαθμού 2	Πρώτη εμφάνιση	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου επιτευχθεί Βαθμός ≤ 1 και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με την ίδια δόση.
		Δεύτερη εμφάνιση	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου επιτευχθεί Βαθμός ≤ 1 και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με το αμέσως κατώτερο επίπεδο δόσης. Εάν δεν υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1 , διακόψτε οριστικά.
		Τρίτη εμφάνιση	Διακόψτε οριστικά.
	Βαθμού 3 ή 4	Οποιαδήποτε	Διακόψτε οριστικά.
Περιφερική νευροπάθεια	Βαθμού 2 ή 3	Οποιαδήποτε (αρχική εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας κατάστασης)	Διακόψτε προσωρινά τη δόση έως ότου επιτευχθεί Βαθμός ≤ 1 και, στη συνέχεια, συνεχίστε τη θεραπεία με το αμέσως κατώτερο επίπεδο δόσης.
	Βαθμού 4	Οποιαδήποτε	Διακόψτε οριστικά.
Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής [περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS)]	Πιθανολογού μενη (οποιοδήποτε βαθμού)	Οποιαδήποτε	Διακόψτε αμέσως τη δόση και συμβουλευτείτε ειδικό για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.
	Επιβεβαιωμένη Βαθμού 3 ή 4	Οποιαδήποτε	Διακόψτε οριστικά.

*Η τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α. Έκδοση 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), όπου ο Βαθμός 1 είναι ήπια, ο Βαθμός 2 είναι μέτρια, ο Βαθμός 3 είναι βαριά μορφή και ο Βαθμός 4 είναι απειλητική για τη ζωή

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Εάν παραλειφθεί μια προγραμματισμένη δόση του Tivdak, αυτή θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Ο προγραμματισμός της χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διατηρείται το κατάλληλο διάστημα μεταξύ των δόσεων.

Οφθαλμική φροντίδα

Οι ασθενείς θα πρέπει να τηρούν τις ακόλουθες συστάσεις για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Οφθαλμική αξιολόγηση από τον θεράποντα επαγγελματία υγείας

Πριν από κάθε έγχυση, ο θεράπων επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να εξετάζει τους οφθαλμούς της ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της φυσιολογικής κίνησης των οφθαλμών, και να ρωτά

για τυχόν οφθαλμικά σημεία ή συμπτώματα. Η ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε οφθαλμίατρο για τυχόν οφθαλμικά σημεία ή συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.4).

Οφθαλμικές σταγόνες με τοπικό κορτικοστεροειδές χωρίς συντηρητικά (π.χ. δεξαμεθαζόνη 0,1% 3 φορές την ημέρα ή ισοδύναμο όπως έχει συνταγογραφηθεί)

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να χορηγούν 1 σταγόνα σε κάθε οφθαλμό 3 φορές ημερησίως, ξεκινώντας 1 ημέρα πριν από κάθε έγχυση και να συνεχίσουν να χορηγούν όπως έχει συνταγογραφηθεί για 3 ημέρες μετά από κάθε έγχυση.

Οφθαλμικές σταγόνες με τοπικό αγγειοσυσπαστικό χωρίς συντηρητικά (π.χ. βριμονιδίνη τρυγική 0,2% 3 σταγόνες ανά οφθαλμό ή ισοδύναμο όπως έχει συνταγογραφηθεί)

Οι σταγόνες θα πρέπει να χορηγούνται σε κάθε οφθαλμό αμέσως πριν από κάθε έγχυση.

Ψυχρά επιθέματα

Μετά τη χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων, θα πρέπει να εφαρμόζονται ψυχρά οφθαλμικά επιθέματα πριν από την έναρξη της έγχυσης και να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια και για 30 λεπτά μετά την έγχυση.

Οφθαλμικές σταγόνες με τοπικό λιπαντικό χωρίς συντηρητικά

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χορηγούν οφθαλμικές σταγόνες με λιπαντικό πολλές φορές την ημέρα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και για 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Tivdak.

Φακοί επαφής

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες, ώστε να αποφεύγουν να φορούν φακούς επαφής καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας, εκτός εάν το υποδείξει ο οφθαλμίατρός τους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας [κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 60 -90 ml/min] ή μέτριας (CrCL 30-60 ml/min) μορφής. Η τισοτουμάβη βεδοτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (CrCL 15- < 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (CrCL < 15 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ήπιας μορφής [ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN) και οποιαδήποτε τιμή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN, όπως ορίζεται με τη χρήση των κριτηρίων του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας]. Ωστόσο, καθώς η έκθεση αναμένεται να αυξηθεί στους ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Η τισοτουμάβη βεδοτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας μέτριας ή βαριάς μορφής (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tivdak σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tivdak προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών. Η τισοτουμάβη βεδοτίνη δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus έγχυση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι πιο συχνές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν επιπεφυκίτιδα, ξηρός οφθαλμός, κερατίτιδα και βλεφαρίτιδα.

Πριν από την πρώτη έγχυση και όπως ενδείκνυται κλινικά, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε οφθαλμίατρο για πλήρη οφθαλμολογική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της οπτικής οξύτητας και του βιομικροσκοπικού ελέγχου). Πριν από κάθε έγχυση, ο θεράπων επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να εξετάζει τους οφθαλμούς της ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της φυσιολογικής κίνησης των οφθαλμών, και να ρωτά για τυχόν οφθαλμικά σημεία ή συμπτώματα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για νέα ή επιδεινούμενα οφθαλμικά σημεία και συμπτώματα και να παραπέμπονται το συντομότερο δυνατό σε οφθαλμίατρο, εάν απαιτείται. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναφέρουν αμέσως κάθε νέο ή επιδεινούμενο οφθαλμικό σημείο ή σύμπτωμα. Το Tivdak θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να μειώνεται η δόση του ή να διακόπτεται οριστικά με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να εφαρμόζουν τις συστάσεις που αναφέρονται στην υποενότητα «Οφθαλμική φροντίδα» της παραγράφου 4.2 για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιφερική νευροπάθεια

Έχει παρουσιαστεί περιφερική νευροπάθεια με την τισοτουμάβη βεδοτίνη, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων Βαθμού 3 (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για γενικά συμπτώματα νευροπάθειας, όπως παραισθησία, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή αίσθηση καύσου, νευροπαθητικό πόνο, μυϊκή αδυναμία ή δυσαισθησία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινούμενη περιφερική νευροπάθεια μπορεί να χρειαστούν προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του Tivdak (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής, περιλαμβανομένου του θανατηφόρου ή απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου SJS, μπορεί να εκδηλωθούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών βαριάς μορφής, τα οποία περιλαμβάνουν βλάβες-στόχους, επιδείνωση των δερματικών αντιδράσεων, εμφάνιση φλυκταινών ή απολέπιση του δέρματος, επώδυνες πληγές στο στόμα, τη μύτη, τον φάρυγγα ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων, πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη και διογκωμένους λεμφαδένες. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών βαριάς μορφής, το Tivdak θα πρέπει να

διακόπτεται αμέσως έως ότου καθοριστεί η αιτιολογία της αντίδρασης. Συνιστάται η έγκαιρη διαβούλευση με ειδικό για να διασφαλιστεί μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια και κατάλληλη αντιμετώπιση. Το Tivdak θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για επιβεβαιωμένες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής Βαθμού 3 ή 4, συμπεριλαμβανομένου του SJS (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμβρυϊκή τοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα, η τισοτουμάβη βεδοτίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής τοξικότητας και των δομικών δυσπλασιών (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Η πιθανότητα κύησης γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tivdak. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tivdak και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Οι ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες: κλινικά σημαντική ενεργή νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας, οποιοδήποτε προηγούμενο επεισόδιο ουλώδους επιπεφυκίτιδας ή οφθαλμικού SJS, περιφερική νευροπάθεια Βαθμού ≥ 2 , κλινικά σημαντικά προβλήματα ή κίνδυνοι αιμορραγίας ή καρδιαγγειακοί κίνδυνοι (βλ. παράγραφο 5.1). Απουσία δεδομένων, η τισοτουμάβη βεδοτίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική εξέταση του δυνητικού λόγου οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με την τισοτουμάβη βεδοτίνη.

Αναστολείς, υποστρώματα και επαγωγείς του CYP3A4

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

Κλινικές μελέτες

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4: η κετοконаζόλη (ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) συγχωρηγούμενη με μια άλλη συζευγμένη ένωση αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που περιέχει MMAE αύξησε την έκθεση στη MMAE, χωρίς αλλαγή στην έκθεση στο ADC. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 με την τισοτουμάβη βεδοτίνη θα είχε πιθανότατα παρόμοιες επιδράσεις στη μη συζευγμένη MMAE και το ADC. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες όταν η τισοτουμάβη βεδοτίνη χορηγείται συγχρόνως με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μπόσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη).

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4: η ριφαμπικίνη (ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4) συγχωρηγούμενη με ένα άλλο ADC που περιέχει MMAE μείωσε την έκθεση στη MMAE, χωρίς αλλαγή στην έκθεση στο ADC. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με την τισοτουμάβη βεδοτίνη θα είχε πιθανότατα παρόμοιες επιδράσεις στη μη συζευγμένη MMAE και το ADC.

Ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4: ένα άλλο ADC που περιέχει MMAE συγχωρηγούμενο με μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4) δεν επηρέασε την έκθεση στη μιδαζολάμη. Παρομοίως, η τισοτουμάβη βεδοτίνη δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα CYP3A4.

Μελέτες in vitro

Συστήματα μεταφοράς: η MMAE είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), αλλά όχι αναστολέας της P-gp.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Η πιθανότητα κύησης γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tivdak. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες, ώστε να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tivdak.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τισοτουμάβης βεδοτίνης σε εγκύους.

Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα, η τισοτουμάβη βεδοτίνη θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής τοξικότητας και των δομικών δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Tivdak δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η τισοτουμάβη βεδοτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tivdak και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Με βάση ευρήματα από μελέτες σε ζώα, η τισοτουμάβη βεδοτίνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τισοτουμάβη βεδοτίνη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η περιφερική νευροπάθεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8), οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα έως ότου βεβαιωθούν ότι το Tivdak δεν τις επηρεάζει αρνητικά. Η κλινική κατάσταση της ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας της ασθενούς να εκτελεί εργασίες που απαιτούν κρίση, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Εκτός και εάν αναφέρεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων κάθε αιτιολογίας που εντοπίστηκαν σε 425 ασθενείς που

εκτέθηκαν σε τουλάχιστον μία δόση τισοτουμάβης βεδοτίνης 2 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάμεση διάρκεια 3,7 μηνών σε κλινικές μελέτες.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 25\%$) ήταν περιφερική νευροπάθεια (39%), ναυτία (37%), επίσταξη (33%), επιπεφυκίτιδα (32%), αλωπεκία (31%), αναιμία (27%) και διάρροια (25%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής (Βαθμού ≥ 3) παρουσιάστηκαν στο 56% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής ($\geq 2\%$) ήταν αναιμία (10%), περιφερική νευροπάθεια (6%), κόπωση (5%), κοιλιακό άλγος (3%), ουδετεροπενία (3%), έμετος (2%), εξασθένιση (2%) και διάρροια (2%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο 37% των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) ήταν κοιλιακό άλγος (2%), δυσκοιλιότητα (2%), πυρεξία (2%), περιφερική νευροπάθεια (2%) και έμετος (2%). Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο 2% των ασθενών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας παρουσιάστηκαν στο 15% των ασθενών που έλαβαν τισοτουμάβη βεδοτίνη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ($\geq 2\%$) ήταν περιφερική νευροπάθεια (7%), επιπεφυκίτιδα (2%) και κερατίτιδα (2%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης παρουσιάστηκαν στο 37% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης ($\geq 2\%$) ήταν επιπεφυκίτιδα (6%), περιφερική νευροπάθεια (6%) και κερατίτιδα (3%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρουσιάστηκαν στο 25% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ($\geq 2\%$) ήταν περιφερική νευροπάθεια (6%), επιπεφυκίτιδα (5%) και κερατίτιδα (3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών για την τισοτουμάβη βεδοτίνη παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα του MedDRA και τον προτιμώμενο όρο (βλ. Πίνακα 3). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	αναιμία
	Συχνές	ουδετεροπενία
	Όχι συχνές	εμπύρετη ουδετεροπενία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	περιφερική νευροπάθεια ¹

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του οφθαλμού	Πολύ συχνές	επιπεφυκίτιδα, ξηρός οφθαλμός ² , κερατίτιδα
	Συχνές	ερεθισμός οφθαλμού ³ , βλεφαρίτιδα, διάστικτη κερατίτιδα, ελκώδης κερατίτιδα, κνησμός οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού, έλκος επιπεφυκότα, εντρόπιο, υπεραιμία του επιπεφυκότα, φλεγμονή του επισκλήριου χιτώνα, μείβομαινίτιδα
	Όχι συχνές	διάβρωση κερατοειδούς, τριχίαση, παρουσία χρώσης κερατοειδούς με ζωτική χρωστική, ουλή επιπεφυκότα, κερατοειδοπάθεια, διαταραχή του επιπεφυκότα, διάβρωση του επιπεφυκότα, οίδημα βλεφάρου, μαδάρωση, δυσλειτουργία των μείβομαινων αδένων, οίδημα περικογχικό, συμβλέφαρο, χαλάζιο, εκδορά του επιπεφυκότα, οίδημα του επιπεφυκότα, εκφύλιση κερατοειδούς, ερεθισμός κερατοειδούς, θόλωση κερατοειδούς, ουλή κερατοειδούς, λέπτυνση κερατοειδούς, ερύθημα του βλεφάρου, εφελκίδα στο χείλος του βλεφάρου, μη λοιμώδης επιπεφυκίτιδα, διόγκωση βλεφάρου
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	επίσταξη
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	ναυτία ⁴ , διάρροια ⁵ , δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ⁶ , έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	αλωπεκία, εξάνθημα ⁷ , κνησμός
	Όχι συχνές	πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα πομφολυγώδης, σύνδρομο Stevens-Johnson
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία, εξασθένιση

¹Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, μυϊκή αδυναμία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, υπαισθησία, διαταραχή βάδισης, νευραλγία, αίσθημα καύσου, απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, νευροτοξικότητα, πολυνευροπάθεια, αισθητηριακή απώλεια και αίσθημα καύσου στο δέρμα

²Ο ξηρός οφθαλμός περιλαμβάνει ξηρό οφθαλμό και δακρύρροια αυξημένη

³Ο ερεθισμός οφθαλμού περιλαμβάνει οφθαλμικό έκκριμα, άλγος του οφθαλμού, ερεθισμό οφθαλμού και οίδημα οφθαλμού

⁴Η ναυτία περιλαμβάνει ναυτία και τάση για έμετο

⁵Η διάρροια περιλαμβάνει διάρροια και γαστρεντερίτιδα

⁶Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και κοιλιακή ευαισθησία

⁷Το εξάνθημα περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, ερύθημα, έκζεμα, εξάνθημα κηλιδώδες, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, εξάνθημα φλυκταινώδες, κνίδωση, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, ερυθματώδες εξάνθημα, δερματικό ερεθισμό και τοξικότητα στο δέρμα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο 55% των 425 ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη στις κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν επιπεφυκίτιδα (32%), ξηρός οφθαλμός (17%), κερατίτιδα (12%) και βλεφαρίτιδα (5%). Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 3% των ασθενών. Περιπτώσεις ελκώδους κερατίτιδας Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών. Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4 παρουσιάστηκαν στο 0,2% των ασθενών, περιλαμβανομένης της ελκώδους κερατίτιδας.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος οφθαλμικής ανεπιθύμητης ενέργειας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 0 έως 17,1). Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας στο 6%, σε προσωρινή διακοπή της δόσης στο 13% και σε μείωση της δόσης στο 12% των ασθενών. Από τις ασθενείς που παρουσίασαν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, το 59% είχε πλήρη υποχώρηση και το 31% είχε μερική βελτίωση κατά την τελευταία παρακολούθηση. Από τις ασθενείς με συνεχιζόμενες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την τελευταία παρακολούθηση, το 28% των ασθενών είχε μέγιστο Βαθμό 1, το 10% είχε μέγιστο Βαθμό 2 και το 3% είχε μέγιστο Βαθμό 3. Για τις ασθενείς στις οποίες τα συμβάντα υποχώρησαν, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 0,59 μήνες (εύρος: 0 έως 12,6) (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιφερική νευροπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια παρουσιάστηκε στο 39% των 425 ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη στις κλινικές δοκιμές. Το 6% ήταν Βαθμού 3. Τα πιο συχνά συμβάντα περιφερικής νευροπάθειας όλων των βαθμών ήταν περιφερική αισθητική νευροπάθεια (23%), περιφερική νευροπάθεια (5%), παραισθησία (4%), περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (3%) και μυϊκή αδυναμία (3%).

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος περιφερικής νευροπάθειας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 2,4 μήνες (εύρος: 0 έως 11,3). Από τις ασθενείς που παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια, το 18% είχε πλήρη υποχώρηση και το 21% είχε μερική βελτίωση κατά την τελευταία παρακολούθηση. Από τις ασθενείς με συνεχιζόμενη περιφερική νευροπάθεια κατά την τελευταία παρακολούθηση, το 45% των ασθενών είχε μέγιστο Βαθμό 1, το 27% είχε μέγιστο Βαθμό 2 και το 10% είχε μέγιστο Βαθμό 3. Για τις ασθενείς στις οποίες τα συμβάντα υποχώρησαν, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 0,72 μήνες (εύρος: 0 έως 20,7) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής παρουσιάστηκαν στο 1,6% των 425 ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος (0,7%), της πομφολυγώδους δερματίτιδας (0,5%) και του SJS (0,5%). Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής Βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν στο 0,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης 1 ασθενούς με θανατηφόρο έκβαση.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών βαριάς μορφής ήταν 0,2 μήνες (εύρος: 0,1 έως 0,9). Από τις ασθενείς που παρουσίασαν δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαριάς μορφής, το 43% είχε πλήρη υποχώρηση κατά την τελευταία παρακολούθηση. Για τις ασθενείς στις οποίες τα συμβάντα υποχώρησαν, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση ήταν 0,79 μήνες (εύρος: 0,5 έως 2,3).

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ναυτία, η διάρροια, η δυσκοιλιότητα, το κοιλιακό άλγος και ο έμετος ήταν οι πιο συχνές γαστρεντερικές διαταραχές όλων των βαθμίδων που αναφέρθηκαν στους 425 ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη. Η ναυτία εμφανίστηκε στο 37% των ασθενών και ήταν Βαθμού ≥ 3 στο 1% των ασθενών. Η διάρροια εμφανίστηκε στο 25% των ασθενών και ήταν Βαθμού ≥ 3 στο 2% των ασθενών. Δυσκοιλιότητα εμφανίστηκε στο 24% των ασθενών και ήταν Βαθμού ≥ 3 στο 1% των ασθενών. Κοιλιακό άλγος εμφανίστηκε στο 22% των

ασθενών και ήταν Βαθμού ≥ 3 στο 3% των ασθενών. Έμετος εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών και ήταν Βαθμού ≥ 3 στο 2% των ασθενών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Από τις 425 ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη σε κλινικές μελέτες, οι 60 (14%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 παρουσιάστηκαν στο 60% των ασθενών ≥ 65 ετών και στο 55% των ασθενών < 65 ετών. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο 35% των ασθενών ≥ 65 ετών και στο 38% των ασθενών < 65 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με τισοτουμάβη βεδοτίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζευγμένες ενώσεις αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX23

Μηχανισμός δράσης

Η τισοτουμάβη βεδοτίνη είναι μια συζευγμένη ένωση αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που στρέφεται κατά του ιστικού παράγοντα (TF), μιας πρωτεΐνης της επιφάνειας του κυττάρου που εκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα σε διάφορους συμπαγείς όγκους σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς. Το μικρό μόριο, η MMAE, είναι ένας παράγοντας που διαταράσσει τους μικροσωληνίσκους και συνδέεται με το αντίσωμα μέσω ενός διασπώμενου από πρωτεάση συνδέτη. Η τισοτουμάβη βεδοτίνη συνδέεται στα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν τον TF, το σύμπλοκο ADC-TF εισάγεται στο εσωτερικό του κυττάρου και ακολουθεί τοπική απελευθέρωση της MMAE μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης. Η MMAE διαταράσσει το δίκτυο μικροσωληνίσκων των ενεργά διαιρούμενων κυττάρων, οδηγώντας σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου και κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Η άμεση κυτταροτοξικότητα σε κύτταρα που εκφράζουν τον TF, η κυτταροτοξικότητα σε παρακείμενα κύτταρα, η εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα, η εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική φαγοκυττάρωση και ο ανοσογόνος κυτταρικός θάνατος έχουν καταδειχθεί *in vitro* με την τισοτουμάβη ή/και την τισοτουμάβη βεδοτίνη.

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) εντοπίστηκαν συχνά (5% στις κλινικές μελέτες). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της τισοτουμάβης βεδοτίνης (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 153 ασθενείς. Στη δόση των 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, η τισοτουμάβη βεδοτίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

SGNTV-003

Η αποτελεσματικότητα της τισοτουμάβης βεδοτίνης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισημάνσης, φάσης 3 (SGNTV-003) σε 502 ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, οι οποίες είχαν λάβει ένα ή δύο προηγούμενα σχήματα συστηματικής θεραπείας που περιλάμβαναν διπλή χημειοθεραπεία (επιτρεπόταν η συμμετοχή ασθενών χωρίς προηγούμενη έκθεση σε πλατίνα) με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη και έναν αντι-PD-1/PD-L1 παράγοντα, εφόσον ήταν κατάλληλες για θεραπεία με αυτόν τον παράγοντα και ο παράγοντας ήταν διαθέσιμος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε τισοτουμάβη βεδοτίνη 2 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες είτε χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή (τοποτεκάνη, βινορελβίνη, γεμισιταβίνη, ιρινοτεκάνη ή πεμετρεξέδη) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1), την προηγούμενη χορήγηση μπεβασιζουμάμπης (ναι έναντι όχι), την γεωγραφική κατανομή (Η.Π.Α., Ε.Ε., άλλη περιοχή) και την προηγούμενη χορήγηση αντι-PD-1 ή αντι-PD-L1 (ναι έναντι όχι). Οι αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 30 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη εάν είχαν πρωτοπαθή νευροενδοκρινική, λεμφοειδή ή σαρκωματοειδή ιστολογία, κλινικά σημαντική ενεργή νόσο της επιφάνειας του οφθαλμού, οποιοδήποτε προηγούμενο επεισόδιο ουλώδους επιπεφυκίτιδας ή οφθαλμικού SJS, περιφερική νευροπάθεια Βαθμού ≥ 2 , κλινικά σημαντικά προβλήματα ή κινδύνους αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων γνωστών διαταραχών της πήξης, διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας από αγγειίτιδα και γνωστής αιμορραγικής διάθεσης ή σημαντικά καρδιαγγειακά προβλήματα ή κινδύνους.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v1.1.

Από τις 502 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, η διάμεση ηλικία ήταν τα 50 έτη (εύρος: 26 έως 80). Το 49% των ασθενών ήταν λευκοί, 36% ήταν Ασιάτες και 2% ήταν μαύροι. Δεκαεπτά τοις εκατό των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Είκοσι τοις εκατό των ασθενών ήταν ισπανόφωνοι ή λατινοαμερικάνοι. Εξήντα τρία τοις εκατό των ασθενών είχαν καρκίνωμα πλακώδους ιστολογίας, το 32% είχαν αδenoκαρκίνωμα και το 5% είχε αδenoπλακώδη ιστολογία. Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (54%) ή 1 (46%). Εξήντα ένα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας, ενώ το 38% είχε λάβει 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας. Έξι ασθενείς (1,2%) δεν είχαν λάβει και 496 ασθενείς (99%) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα στο υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό πλαίσιο. Εξήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει μπεβασιζουμάμπη και 27% των ασθενών είχαν λάβει αντι-PD-1 ή αντι-PD-L1 στο πλαίσιο της προηγούμενης συστηματικής θεραπείας τους.

Σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 10,8 μήνες (95% CI: 10,3 έως 11,6), η μελέτη SGNTV-003 κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση των OS, PFS και ORR για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και στις Εικόνες 1 και 2.

Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης SGNTV-003

Καταληκτικό σημείο	Τισοτουμάβη βεδοτίνη N=253	Χημειοθεραπεία N=249
Συνολική επιβίωση		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάντα	123 (48,6)	140 (56,2)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	11,5 (9,8, 14,9)	9,5 (7,9, 10,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,54, 0,89)	
Αμφίπλευρη τιμή p	0,0038 ¹	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ²		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάντα	198 (78,3)	194 (77,9)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	4,2 (4,0, 4,4)	2,9 (2,6, 3,1)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,67 (0,54, 0,82)	
Αμφίπλευρη τιμή p	< 0,0001 ³	
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR + PR) ²		
ORR (%) (95% CI)	17,8 (13,3, 23,1)	5,2 (2,8, 8,8)
Διάρκεια της ανταπόκρισης ⁴		
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	5,3 (4,2, 8,3)	5,7 (2,8, ΔΕ)

CI=διάστημα επιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, ΔΕ=δεν επιτεύχθηκε, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, PR=μερική ανταπόκριση.

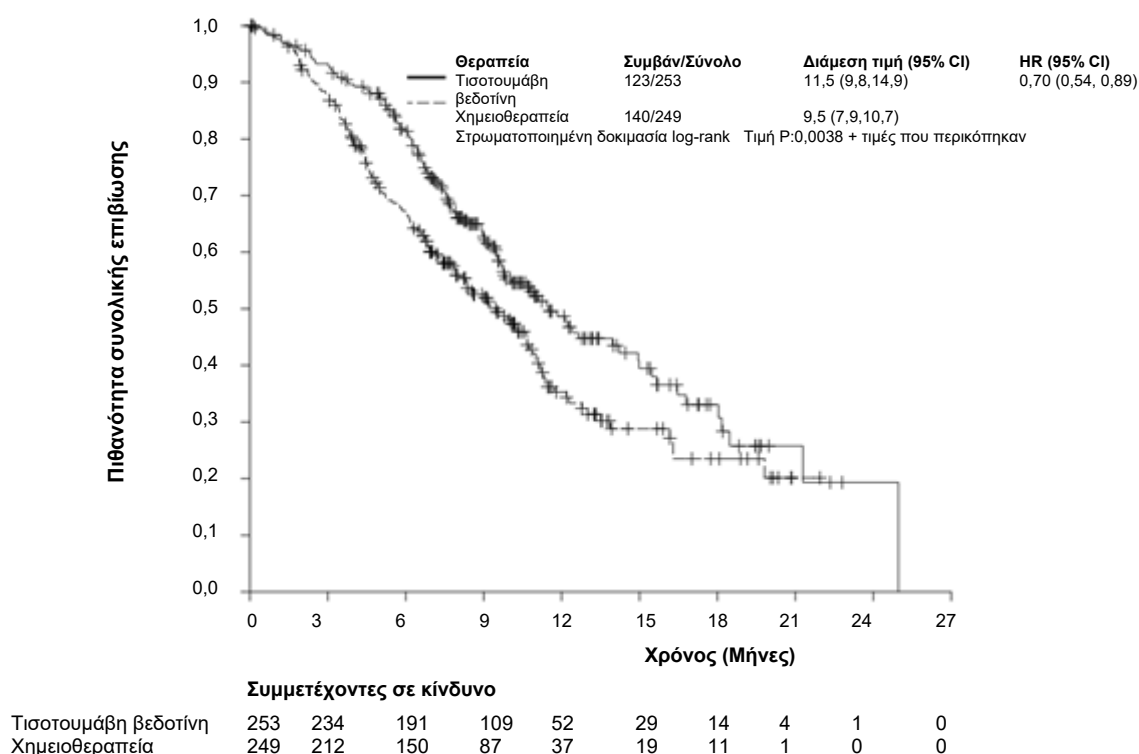
¹Το όριο στατιστικής σημαντικότητας είναι 0,0226 (αμφίπλευρο)

²Αξιολογημένη από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1

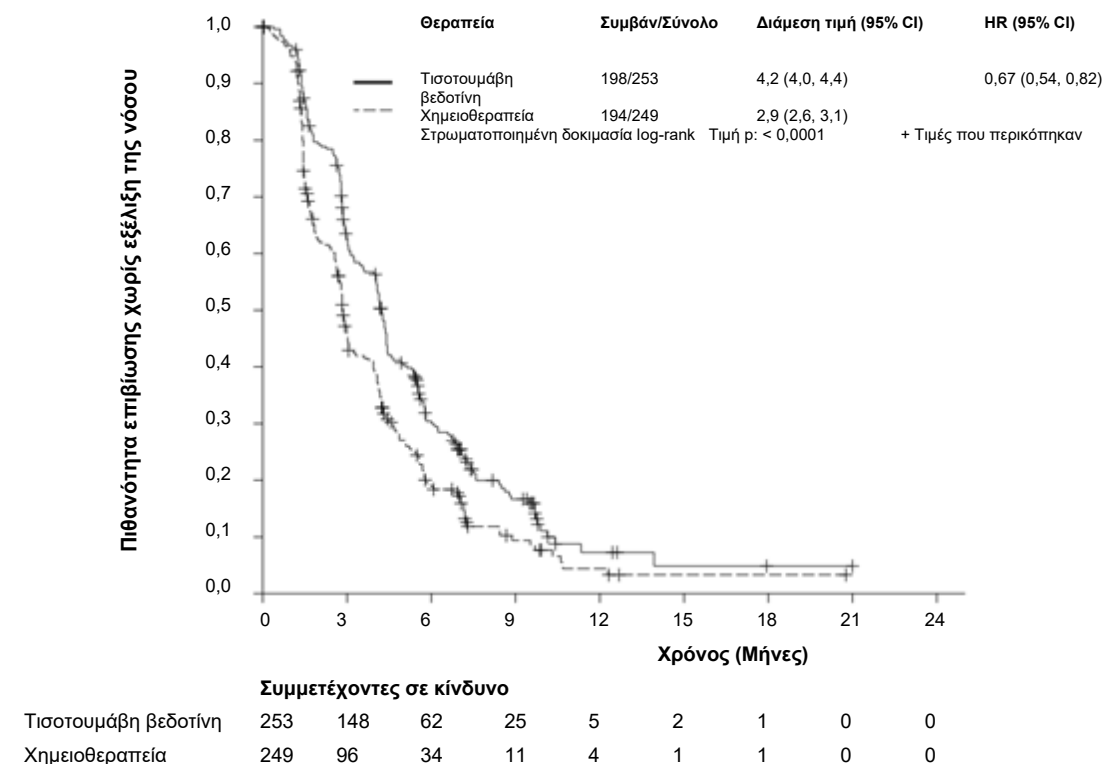
³Το όριο στατιστικής σημαντικότητας είναι 0,0453 (αμφίπλευρο)

⁴Με βάση τις ασθενείς με καλύτερη αντικειμενική ανταπόκριση οριζόμενη ως επιβεβαιωμένη πλήρης ή μερική ανταπόκριση (n=45 για την τισοτουμάβη βεδοτίνη, n=13 για χημειοθεραπεία)

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan Meier της συνολικής επιβίωσης



Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου



Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για την OS και την PFS ήταν γενικά σταθερά σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tivdak σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο κεντρικός όγκος κατανομής της τισοτουμάβης βεδοτίνης εκτιμήθηκε ότι ήταν 3,10 l.

In vitro, η δέσμευση της MMAE στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος κυμαινόταν από 68–82%.

Βιομετασχηματισμός

Ο καταβολισμός της τισοτουμάβης βεδοτίνης δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους. Ωστόσο, αναμένεται να υποστεί καταβολισμό σε μικρά πεπτίδια, αμινοξέα, μη συζευγμένη MMAE και μη συζευγμένους μεταβολίτες που σχετίζονται με τη MMAE. Η τισοτουμάβη βεδοτίνη απελευθερώνει MMAE μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης, ενώ η MMAE μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 *in vitro*. Δεδομένα *in vivo* σε ζώα και ανθρώπους υποδηλώνουν ότι μεταβολίζεται μόνο ένα μικρό κλάσμα της MMAE που απελευθερώνεται από την τισοτουμάβη βεδοτίνη. Τα επίπεδα των μεταβολιτών της MMAE δεν έχουν μετρηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα.

Αποβολή

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο διάμεσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της τισοτουμάβης βεδοτίνης είναι περίπου 4,04 ημέρες, ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της MMAE είναι περίπου 2,56 ημέρες. Η γραμμική κάθαρση της τισοτουμάβης βεδοτίνης εκτιμήθηκε ότι είναι 1,42 l/ημέρα και μετά από μια δόση 2 mg/kg εκτιμήθηκε ότι περίπου το 60% της δόσης αποβάλλεται μέσω γραμμικής κάθαρσης (CL). Η κάθαρση της μη συζευγμένης MMAE εκτιμήθηκε ότι είναι 42,8 l/ημέρα. Η απομάκρυνση της MMAE φαίνεται να περιορίζεται από τον ρυθμό απελευθέρωσης της από την τισοτουμάβη βεδοτίνη.

Απέκκριση

Η απέκκριση της τισοτουμάβης βεδοτίνης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Μετά από μία εφάπαξ δόση ενός άλλου ADC που περιέχει MMAE, το 17% της συνολικής MMAE που χορηγήθηκε ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 6% στα ούρα σε διάστημα 1 εβδομάδας, κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο. Παρόμοιο προφίλ απέκκρισης της MMAE αναμένεται μετά τη χορήγηση της τισοτουμάβης βεδοτίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η ηλικία (21 έως 81 ετών) δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τισοτουμάβης βεδοτίνης.

Φύλο

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τισοτουμάβης βεδοτίνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις εκθέσεις της τισοτουμάβης βεδοτίνης και της MMAE σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL > 60-90 ml/min, n=142) ή μέτριας (CrCL 30-60 ml/min, n=42) μορφής σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας βαριάς μορφής ή της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου με ή χωρίς αιμοκάθαρση στη φαρμακοκινητική της τισοτουμάβης βεδοτίνης και της μη συζευγμένης MMAE δεν είναι γνωστή.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις εκθέσεις της τισοτουμάβης βεδοτίνης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ήπιας μορφής (ολική χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST ή ολική χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN, n=58) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ενώ οι εκθέσεις στη MMAE ήταν κατά 37% υψηλότερες στην έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ήπιας μορφής σε σύγκριση με τη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η επίδραση της έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας μέτριας ή βαριάς μορφής ή της μεταμόσχευσης ήπατος στη φαρμακοκινητική της τισοτουμάβης βεδοτίνης ή της μη συζευγμένης MMAE δεν είναι γνωστή.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε μια ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης σε δόση 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, η υψηλότερη έκθεση στην τισοτουμάβη βεδοτίνη συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 2), ενώ η χαμηλότερη έκθεση συσχετίστηκε με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με την τισοτουμάβη βεδοτίνη σε περίπου 2,3-4,3 φορές την ανθρώπινη περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) στη συνιστώμενη κλινική δόση. Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων στα ≥ 3 mg/kg σε πιθήκους (13 εβδομάδων) παρατηρήθηκαν δερματικές βλάβες. Οι δερματικές αλλαγές ήταν πλήρως αναστρέψιμες στο τέλος μιας περιόδου ανάρρωσης 6 εβδομάδων. Τόσο σε αρουραίους όσο και σε πιθήκους cynomolgus, η χορήγηση MMAE και τισοτουμάβης βεδοτίνης (μόνο σε πιθήκους που έλαβαν δόση στα ≥ 3 mg/kg) οδήγησε σε αναστρέψιμη τοξικότητα του μυελού των οστών και σχετικές επιδράσεις στα κύτταρα του περιφερικού αίματος. Μετά από θεραπεία με τισοτουμάβη βεδοτίνη σε πιθήκους στα ≥ 5 mg/kg (13 εβδομάδες) παρατηρήθηκαν ερυθροί ή διογκωμένοι οφθαλμοί και επιπεφυκώτες (με ή χωρίς έκκριση) ή/και επιπεφυκίτιδα. Τα ευρήματα αυτά αναστράφηκαν μετά από περίοδο ανάρρωσης 6 εβδομάδων.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα με την τισοτουμάβη βεδοτίνη ή τη MMAE.

Γονοτοξικότητα

Η MMAE ήταν θετική για γονοτοξικότητα στην in vivo μελέτη μικροκυρήνων μυελού των οστών αρουραίων μέσω ενός ανευγονικού μηχανισμού.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την τισοτουμάβη βεδοτίνη ή τη MMAE. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων υποδεικνύουν την πιθανότητα να επηρεάσει η τισοτουμάβη βεδοτίνη τη γονιμότητα αντρών και γυναικών.

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων 13 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, στους οποίους χορηγήθηκε τισοτουμάβη βεδοτίνη, κατέδειξαν ατροφία των σπερματοφόρων σωληναρίων των όρχεων και απουσία σπέρματος, μειωμένη περιεκτικότητα σε σπέρμα και σχηματισμός κενотоποίων στο επιθήλιο των επιδιδυμίδων. Οι αλλαγές συσχετίστηκαν με μειωμένο μέγεθος των όρχεων και παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού σπερματοζωαρίων και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων ή πλήρης απουσία αυτών σε δόσεις 1, 3 και 5 mg/kg που αντιστοιχούν σε περίπου 0,5 έως 4 φορές τη συστηματική έκθεση σε ανθρώπους (με βάση το AUC) στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Υπήρξε μερική αποκατάσταση των ευρημάτων των όρχεων και των επιδιδυμίδων σε δόση 3 και 5 mg/kg και πλήρης αποκατάσταση στο 1 mg/kg μετά από περίοδο 6 εβδομάδων μετά τη χορήγηση της δόσης.

Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στις ωοθήκες σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων άλλων ADC που περιέχουν MMAE. Παρατηρήθηκε ήπια έως μέτρια μείωση ή απουσία δευτερογενών και τριτογενών ωοθυλακίων σε νεαρούς θηλυκούς πιθήκους cynomolgus σε δόσεις ≥ 3 mg/kg εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες. Οι επιδράσεις αυτές κατέδειξαν ενδείξεις αποκατάστασης 6 εβδομάδες μετά το τέλος της χορήγησης δόσης και δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα αρχέγονα ωοθυλάκια.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την τισοτουμάβη βεδοτίνη για να αξιολογηθεί η επίδρασή του στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα, η τισοτουμάβη βεδοτίνη θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Η ενδοφλέβια χορήγηση MMAE σε έγκυους αρουραίους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης (ημέρες κύησης 6 και 13) είχε ως αποτέλεσμα αυξημένες ολικές απορροφήσεις, απώλεια μετά την εμφύτευση, πρόωρο τοκετό, απώλεια βιώσιμων εμβρύων και τερατογόνο εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόση 0,2 mg/kg (περίπου 0,5 φορές την ανθρώπινη AUC στη συνιστώμενη δόση).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
D-μαννιτόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο

Η χημική και η φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη για χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει καταδειχθεί έως 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή έως 8 ώρες στους 9 °C έως 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής επιμόλυνσης, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Αραιωμένο διάλυμα στον ασκό έγχυσης

Η χημική και η φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη για χρήση του αραιωμένου διαλύματος έχει καταδειχθεί για τα χρονικά διαστήματα που αναφέρονται στον Πίνακα 5.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής επιμόλυνσης, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Πίνακας 5: Συνθήκες φύλαξης στο ψυγείο του αραιωμένου διαλύματος Tivdak

Διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε για την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση	Συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου διαλύματος Tivdak (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης)
Ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%)	Έως 18 ώρες στους 2 °C έως 8 °C
Ενέσιμη δεξτρόζη 50 mg/ml (5%)	Έως 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C
Ενέσιμο διάλυμα Lactated ringer's	Έως 12 ώρες στους 2 °C έως 8 °C

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).
Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 ml με γκρι πώμα εισχώρησης από βουτυλιωμένο καουτσούκ, πώμα και καπάκι, σφράγιση 20 mm με πώμα αλουμινίου ασημί χρώματος και δίσκο γρανάτη. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση του φιαλιδίου μίας δόσης

1. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ορθό χειρισμό και την απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.
2. Χρησιμοποιείτε κατάλληλη άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την προετοιμασία των διαλυμάτων χορήγησης δόσης.
3. Υπολογίστε τη συνιστώμενη δόση με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς για να καθορίσετε τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων.
4. Εκτελέστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου των 40 mg με 4 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα, ώστε να σχηματιστεί διάλυμα Tivdak 10 mg/ml.
5. Περιστρέψτε αργά κάθε φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί πλήρως το περιεχόμενο. Αφήστε το(τα) ανασυσταθέν(τα) φιαλίδιο(α) να καθιζήσει(ουν). Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Μην εκθέτετε σε άμεσο ηλιακό φως.
6. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όποτε το επιτρέπει το διάλυμα και ο περιέκτης. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε κάθε φιαλίδιο με ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.
7. Με βάση την υπολογισμένη ποσότητα δόσης, το ανασυσταθέν διάλυμα από το(τα) φιαλίδιο(α) θα πρέπει να προστεθεί αμέσως στον ασκό έγχυσης. Το προϊόν αυτό δεν περιέχει συντηρητικό. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, τα ανασυσταθέντα φιαλίδια μπορούν να διατηρηθούν έως και 24 ώρες στο ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C έως 25 °C) έως και 8 ώρες το μέγιστο πριν από την αραίωση. Μην καταψύχετε. Απορρίψτε τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια με ανασυσταθέν διάλυμα εάν έχει παρέλθει ο συνιστώμενος χρόνος φύλαξης.

Αραίωση στον ασκό έγχυσης

8. Αναρροφήστε την υπολογιζόμενη ποσότητα δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος από το(τα) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετε σε έναν ασκό έγχυσης.
9. Αραιώστε το Tivdak με ένα από τα ακόλουθα: δεξτρώζη 50 mg/ml (5%), χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα Lactated Ringer's για ενέσιμα. Το μέγεθος του ασκού έγχυσης θα πρέπει να επιτρέπει την εισαγωγή αρκετού αραιωτικού για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης 0,7 mg/ml έως 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας με ήπιες κινήσεις. Μην ανακινείτε τον ασκό. Μην εκθέτετε σε άμεσο ηλιακό φως.
11. Πριν από τη χρήση, ελέγξτε οπτικά τον ασκό έγχυσης για τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Μη χρησιμοποιείτε τον ασκό έγχυσης εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό.
12. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που έχει απομείνει στα φιαλίδια μίας δόσης.

Χορήγηση

13. Επιβεβαιώστε τη χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων με στεροειδές και αγγειοσυσπαστικό (βλ. παράγραφο 4.2).
14. Μετά τη χορήγηση των οφθαλμικών σταγόνων με αγγειοσυσπαστικό, εφαρμόστε ψυχρά επιθέματα πλήρως πάνω στους οφθαλμούς και αφήστε τα κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μέχρι 30 λεπτά μετά την έγχυση. Αλλάξτε τα ψυχρά επιθέματα όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της

έγχυσης για να διασφαλίσετε ότι η περιοχή των οφθαλμών παραμένει ψυχρή (βλ. παράγραφο 4.2).

15. Χορηγήστε αμέσως την έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει φίλτρο σε σειρά μεγέθους 0,2 µm.
16. Εάν η έγχυση δεν χορηγηθεί αμέσως, φυλάξτε το αραιωμένο διάλυμα Tivdak στο ψυγείο όπως ορίζεται στον Πίνακα 5 (βλ. παράγραφο 6.3). Απορρίψτε το εάν ο χρόνος φύλαξης υπερβεί αυτά τα όρια. Μην καταψύχετε. Όταν απομακρυνθεί από το ψυγείο, ολοκληρώστε τη χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης του Tivdak εντός 4 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1911/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118 CL Schiphol
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο ΚΑΚ θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivdak 40 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τισοτουμάβη βεδοτίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 40 mg
τισοτουμάβης βεδοτίνης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg τισοτουμάβης
βεδοτίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: D-μαννιτόλη, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
1 φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: ο χειρισμός πρέπει να γίνεται με προσοχή.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1911/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tindak 40 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τισοτουμάβη βεδοτίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tivdak 40 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τισοτουμάβη βεδοτίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tivdak και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tivdak
3. Πώς χορηγείται το Tivdak
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tivdak
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tivdak και ποια είναι η χρήση του

Το Tivdak είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία τισοτουμάβη βεδοτίνη.

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι ασθενείς λαμβάνουν το Tivdak όταν ο καρκίνος τους επανέλθει ή έχει εξαπλωθεί μετά από προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία.

Η δραστική ουσία στο Tivdak είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος πρωτεΐνης σχεδιασμένος για να αναγνωρίζει και να προσαρτάται σε συγκεκριμένο στόχο) συνδεδεμένο με τη MMAE, μια ουσία που προορίζεται να σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. Το μονοκλωνικό αντίσωμα προσαρτάται σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας ιστού, η οποία βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στην επιφάνεια πολλών τύπων καρκινικών κυττάρων και μεταφέρει τη MMAE στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων. Μόλις εισέλθει στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων, η MMAE σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα παρεμβαίνοντας στην ικανότητά τους να διαιρούνται και να αναπτύσσονται. Το Tivdak διεγείρει επίσης το ανοσοποιητικό σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού) για να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα και ο συνδυασμός αυτών των δράσεων αναμένεται να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tivdak

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Tivdak

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τισοτουμάβη βεδοτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Πριν λάβετε το Tivdak, ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας σας για όλες τις ιατρικές σας παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- εάν έχετε ιστορικό προβλημάτων με την όραση ή τα μάτια σας
- εάν έχετε περιφερική νευροπάθεια (βλάβη στα νεύρα, η οποία προκαλεί μούδιασμα ή μυρμηγκιάσματα στα χέρια ή τα πόδια σας)
- εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Προβλήματα με τα μάτια

Το Tivdak μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στα μάτια, όπως ξηροφθαλμία, φαγούρα στο μάτι, αίσθημα ξένου σώματος στο μάτι, ερυθρότητα στο μάτι, πόνο στο μάτι, αυξημένη ποσότητα δακρύων, δυσκολία στο άνοιγμα του ματιού σας, έκκριμα ή εφελκίδα γύρω από το μάτι σας, ερεθισμό του ματιού, αίσθημα καψίματος ή τσιμπήματος στο μάτι, μειωμένη όραση ή μη φυσιολογική ευαισθησία στο φως.

Πριν αρχίσετε το Tivdak, θα παραπεμφθείτε σε οφθαλμίατρο για οφθαλμολογική εξέταση. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τα μάτια σας πριν σας χορηγηθεί κάθε έγχυση (στάγδην) και θα σας ρωτά εάν έχετε σημεία ή συμπτώματα οφθαλμικών προβλημάτων. Εάν εκδηλώσετε νέα ή επιδεινούμενα σημεία και συμπτώματα οφθαλμικών προβλημάτων ενδέχεται να παραπεμφθείτε σε οφθαλμίατρο. Εάν έχετε οφθαλμικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση σας ωσότου τα σημεία ή τα συμπτώματα βελτιωθούν. Εάν τα προβλήματα με τα μάτια σας επιδεινωθούν, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία σας.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει 3 διαφορετικούς τύπους οφθαλμικών σταγόνων πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Tivdak.

Φέρνετε τις οφθαλμικές σταγόνες μαζί σας κάθε φορά που σας χορηγείται το Tivdak και χρησιμοποιήστε τις σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να μειώσετε τον κίνδυνο οφθαλμικών προβλημάτων:

- θα πρέπει να χρησιμοποιείτε 1 σταγόνα με στεροειδές σε κάθε μάτι 3 φορές την ημέρα, ξεκινώντας 1 ημέρα πριν από κάθε έγχυση και συνεχίζοντας σύμφωνα με τις οδηγίες για έως και 3 ημέρες μετά από κάθε έγχυση
- θα πρέπει να χρησιμοποιείτε οφθαλμικές σταγόνες με αγγειοσυσπαστικό σε κάθε μάτι ακριβώς πριν από κάθε έγχυση
- θα πρέπει να χρησιμοποιείτε οφθαλμικές σταγόνες με λιπαντικό πολλές φορές κάθε ημέρα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και για 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Tivdak

Πριν από την έγχυση θα τοποθετηθούν ψυχρά επιθέματα στα μάτια σας, τα οποία θα εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 30 λεπτά μετά την έγχυση.

Μη φοράτε φακούς επαφής καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Tivdak, εκτός εάν σας έχει πει ο γιατρός σας να τους χρησιμοποιήσετε.

Προβλήματα με τα νεύρα

Το Tivdak μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με τα νεύρα (νευροπάθεια) όπως μούδιασμα, μυρμηγκιασμα ή αίσθημα καψίματος στα χέρια ή τα πόδια σας ή μυϊκή αδυναμία. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε συμπτώματα ή νευρολογικά προβλήματα. Εάν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση σας μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματα. Εάν τα συμπτώματά σας επιδεινωθούν, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία σας.

Προβλήματα με το δέρμα

Το Tivdak μπορεί να προκαλέσει σοβαρά δερματικά προβλήματα, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson

(SJS), πολύμορφο ερύθημα (σχηματισμός κόκκινων επιφανειών στο δέρμα) και πομφολυγώδη δερματίτιδα (σχηματισμό φλύκταινών στο δέρμα). Στα σημεία και τα συμπτώματα περιλαμβάνεται ένα εξάνθημα που μοιάζει με δακτυλίους (βλάβες-στόχοι), φλύκταινες ή ξεφλούδισμα του δέρματος, επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα, τη μύτη, τον φάρυγγα ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων, πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ή διογκωμένους λεμφαδένες. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε σημεία ή συμπτώματα δερματικών αντιδράσεων βαριάς μορφής. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία έως ότου προσδιοριστεί η αιτία αυτών των συμπτωμάτων. Εάν η δερματική σας αντίδραση επιδεινωθεί και επιβεβαιωθεί, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Tivdak

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη) ή ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. μπόσεπρεβίρη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη), καθώς μπορεί να αυξήσουν την ποσότητα του Tivdak στο αίμα σας. Εάν παίρνετε συνήθως αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να τα αλλάξει και να σας συνταγογραφήσει ένα διαφορετικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ριφαμπικίνη), καθώς μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν την ποσότητα του Tivdak στο αίμα σας. Εάν παίρνετε συνήθως αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να τα αλλάξει και να σας συνταγογραφήσει ένα διαφορετικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Κόηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν ξεκινήσετε αυτό το φάρμακο.

Το Tivdak μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Εάν είστε γυναίκα που χρησιμοποιεί Tivdak και μπορείτε να μείνετε έγκυος θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη διακοπή αυτού του φαρμάκου. Εάν είστε άντρας που χρησιμοποιεί Tivdak και η σύντροφός σας μπορεί να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά τη διακοπή αυτού του φαρμάκου. Μιλήστε με τον γιατρό σας για να δείτε ποιες μορφές αντισύλληψης είναι κατάλληλες για εσάς.

Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό διέρχεται στο μητρικό γάλα και εάν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μωρό σας. Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά τη διακοπή του Tivdak.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

3. Πώς χορηγείται το Tivdak

Θα λάβετε το Tivdak σε νοσοκομείο ή σε κλινική, υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη χορήγηση τέτοιων θεραπειών.

Ποια ποσότητα Tivdak θα λάβετε

Η συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου είναι 2 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους (έως 200 mg το μέγιστο για ασθενείς ≥ 100 kg) χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.

Με ποιον τρόπο θα λάβετε το Tivdak

Θα λάβετε το Tivdak με έγχυση (στάγδην) στη φλέβα σας σε διάστημα 30 λεπτών. Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση σας, να σταματήσει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία με το Tivdak εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Θα τοποθετηθούν ψυχρά επιθέματα στα μάτια σας κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 30 λεπτά μετά την έγχυση.

Εάν παραλείψετε μια δόση του Tivdak

Είναι πολύ σημαντικό να τηρείτε όλα τα ραντεβού σας για τη λήψη του Tivdak. Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό για να προγραμματίσει την επόμενη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Tivdak

Μη διακόψετε τη θεραπεία με το Tivdak, εκτός εάν το έχετε συζητήσει αυτό με τον γιατρό σας. Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να διακόψει την επίδραση του φαρμάκου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές:

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Φλεγμονή της λεπτής μεμβράνης που καλύπτει το πρόσθιο μέρος του ματιού σας (επιπεφυκίτιδα) ή της διαφανούς στιβάδας που καλύπτει την κόρη και την ίριδά σας (κερατίτιδα).
- Προβλήματα με τα νεύρα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καψίματος στα χέρια ή τα πόδια σας ή μυϊκή αδυναμία.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Βλάβη ή εξέλκωση της διαφανούς μεμβράνης που καλύπτει την κόρη και την ίριδά σας (διάστικτη κερατίτιδα, ελκώδης κερατίτιδα) ή της λεπτής μεμβράνης που καλύπτει το πρόσθιο μέρος του ματιού σας (έλκος επιπεφυκότα).
- Στροφή του βλεφάρου σας προς το εσωτερικό (εντρόπιο).

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Δερματικές αντιδράσεις βαριάς μορφής. Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα (σχηματισμός κόκκινων επιφανειών στο δέρμα) και πομφολυγώδη δερματίτιδα (σχηματισμός φλукταινών στο

δέρμα). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα δερματικής αντίδρασης βαριάς μορφής: δερματικές αντιδράσεις που μοιάζουν με δακτυλίους (βλάβες-στόχοι), εξάνθημα ή φαγούρα που συνεχίζει να επιδεινώνεται, φλύκταινες ή ξεφλούδισμα του δέρματος, επώδυνες πληγές ή έλκη στο στόμα, τη μύτη, τον φάρυγγα ή την περιοχή των γεννητικών οργάνων, πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ή διογκωμένους λεμφαδένες.

- Σχηματισμός ουλών ή αλλοιώσεις της διαφανούς στιβάδας που καλύπτει την κόρη και την ίριδα σας (ουλή κερατοειδούς, εκφύλιση κερατοειδούς) ή τη λεπτή μεμβράνη που καλύπτει το πρόσθιο μέρος του ματιού σας (ουλή επιπεφυκότα).
- Φλεγμονή του ματιού που κάνει το βλέφαρό σας να κολλά στον βολβό του ματιού σας (συμβλέφαρο).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Αιμορραγία από τη μύτη (επίσταξη)
- Απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Μειωμένη όρεξη
- Κούραση (κόπωση)
- Κοιλιακό άλγος
- Εξάνθημα
- Ξηροφθαλμία
- Έμετος
- Πυρετός (πυρεξία)
- Έλλειψη ενέργειας (εξασθένιση)
- Ξηρό ή κνησμώνδες δέρμα (κνησμός)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Ερεθισμός του ματιού
- Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- Φλεγμονή του βλεφάρου (βλεφαρίτιδα) ή των αδένων του βλεφάρου (μειβομειανίτιδα)
- Φαγούρα στο μάτι (κνησμός του ματιού)
- Ερυθρότητα του ματιού (οφθαλμική υπεραιμία) ή της λεπτής μεμβράνης που καλύπτει το πρόσθιο μέρος του ματιού (υπεραιμία του επιπεφυκότα)
- Φλεγμονή του ιστού μεταξύ του εσωτερικού του βλεφάρου και του λευκού τμήματος του ματιού (επισκληρίτιδα)

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Βλάβη, ερεθισμός, θόλωση ή λέπτυνση της διαφανούς στιβάδας που καλύπτει την κόρη και την ίριδα (διάβρωση κερατοειδούς, παρουσία χρώσης κερατοειδούς με ζωτική χρωστική, κερατοειδοπάθεια, ερεθισμός κερατοειδούς, θολότητα κερατοειδούς, λέπτυνση κερατοειδούς)
- Βλεφαρίδες που αναπτύσσονται προς τα πίσω προς το μάτι (τριχίαση)
- Πυρετός με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία)

- Βλάβη, διόγκωση ή φλεγμονή της λεπτής μεμβράνης που καλύπτει το πρόσθιο μέρος του ματιού (διαταραχή του επιπεφυκότα, διάβρωση του επιπεφυκότα, εκδορά του επιπεφυκότα, οίδημα του επιπεφυκότα, μη λοιμώδης επιπεφυκίτιδα)
- Διόγκωση, ερυθρότητα ή εφελκίδα του βλεφάρου (οίδημα βλεφάρου, διόγκωση βλεφάρου, ερύθημα βλεφάρου, εφελκίδα στο χείλος του βλεφάρου)
- Βλεφαρίδες που πέφτουν (μαδάρωση)
- Δυσλειτουργία των αδένων του βλεφάρου (δυσλειτουργία των μείβομαινών αδένων)
- Οίδημα γύρω από το μάτι (περικογχικό οίδημα)
- Εξόγκωμα στο βλέφαρο (χαλάζιο)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tivdak

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε.

Μη φυλάσσετε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για να την επαναχρησιμοποιήσετε. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tivdak

- Η δραστική ουσία είναι η τισοτουμάβη βεδοτίνη.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 40 mg τισοτουμάβης βεδοτίνης.
- Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg τισοτουμάβης βεδοτίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη και D-μαννιτόλη.

Εμφάνιση του Tivdak και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tivdak κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι μια λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη συμπαγής πάστα ή κόνις.

Το Tivdak διατίθεται σε κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118 CL Schiphol
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Österreich
Pfizer Corporation Austria
Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

România

Pfizer Biopharma S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση**Ανασύσταση του φιαλιδίου μίας δόσης**

1. Ακολουθήστε τις διαδικασίες για τον ορθό χειρισμό και την απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.
2. Χρησιμοποιείτε κατάλληλη άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση και την προετοιμασία των διαλυμάτων χορήγησης δόσης.
3. Υπολογίστε τη συνιστώμενη δόση με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς για να καθορίσετε τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων.
4. Εκτελέστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου των 40 mg με 4 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα, ώστε να σχηματιστεί διάλυμα Tivdak 10 mg/ml.
5. Περιστρέψτε αργά κάθε φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί πλήρως το περιεχόμενο. Αφήστε το(τα) ανασυσταθέν(τα) φιαλίδιο(α) να καθιζήσει(ουν). Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Μην εκθέτετε σε άμεσο ηλιακό φως.
6. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όποτε το επιτρέπει το διάλυμα και ο περιέκτης. Το

ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Απορρίψτε κάθε φιαλίδιο με ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

7. Με βάση την υπολογισμένη ποσότητα δόσης, το ανασυσταθέν διάλυμα από το(τα) φιαλίδιο(α) θα πρέπει να προστεθεί αμέσως στον ασκό έγχυσης. Το προϊόν αυτό δεν περιέχει συντηρητικό. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, τα ανασυσταθέντα φιαλίδια μπορούν να διατηρηθούν έως και 24 ώρες στο ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου (9 °C έως 25 °C) έως και 8 ώρες το μέγιστο πριν από την αραίωση. Μην καταψύχετε. Απορρίψτε τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια με ανασυσταθέν διάλυμα εάν έχει παρέλθει ο συνιστώμενος χρόνος φύλαξης.

Αραίωση στον ασκό έγχυσης

8. Αναρροφήστε την υπολογιζόμενη ποσότητα δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος από το(τα) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετε σε έναν ασκό έγχυσης.
9. Αραιώστε το Tivdak με ένα από τα ακόλουθα: δεξτρόζη 50 mg/ml (5%), χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα Lactated Ringer's για ενέσιμα. Το μέγεθος του ασκού έγχυσης θα πρέπει να επιτρέπει την εισαγωγή αρκετού αραιωτικού για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης 0,7 mg/ml έως 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας με ήπιες κινήσεις. Μην ανακινείτε τον ασκό. Μην εκθέτετε σε άμεσο ηλιακό φως.
11. Πριν από τη χρήση, ελέγξτε οπτικά τον ασκό έγχυσης για τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο και να μην περιέχει ορατά σωματίδια. Μη χρησιμοποιείτε τον ασκό έγχυσης εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αποχρωματισμό.
12. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που έχει απομείνει στα φιαλίδια μίας δόσης.

Χορήγηση

13. Επιβεβαιώστε τη χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων με στεροειδές και αγγειοσυσπαστικό (βλ. παράγραφο 4.2).
14. Μετά τη χορήγηση των οφθαλμικών σταγόνων με αγγειοσυσπαστικό, εφαρμόστε ψυχρά επιθέματα πλήρως πάνω στους οφθαλμούς και αφήστε τα κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μέχρι 30 λεπτά μετά την έγχυση. Αλλάξτε τα ψυχρά επιθέματα όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης για να διασφαλίσετε ότι η περιοχή των ματιών παραμένει ψυχρή (βλ. παράγραφο 4.2).
15. Χορηγήστε αμέσως την έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει φίλτρο σε σειρά μεγέθους 0,2 μm.
16. Εάν η έγχυση δεν χορηγηθεί αμέσως, φυλάξτε το αραιωμένο διάλυμα Tivdak στο ψυγείο όπως ορίζεται στον Πίνακα 1. Απορρίψτε το εάν ο χρόνος φύλαξης υπερβεί αυτά τα όρια. Μην καταψύχετε. Όταν απομακρυνθεί από το ψυγείο, ολοκληρώστε τη χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης του Tivdak εντός 4 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Πίνακας 1: Συνθήκες φύλαξης στο ψυγείο του αραιωμένου διαλύματος Tivdak

Διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε για την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση	Συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου διαλύματος Tivdak (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης)
Ενέσιμο χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%)	Έως 18 ώρες στους 2 °C έως 8 °C
Ενέσιμη δεξτρόζη 50 mg/ml (5%)	Έως 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C
Ενέσιμο διάλυμα Lactated ringer's	Έως 12 ώρες στους 2 °C έως 8 °C

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.