

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tivdak 40 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 40 mg tisotumabo vedotino.

Paruošus, kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 10 mg tisotumabo vedotino.

Tisotumabą vedotiną sudaro visiškai žmogaus IgG1-kappa antikūnas, konjuguotas su monometilauristatinu E (MMAE) per proteazės atjungiamą vc (valino citrulino) jungtuką.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Baltas arba balkšvas liofilizuotas gumulėlis arba milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tivdak monoterapija skirta suaugusioms pacientėms, sergančioms atsinaujinusiui arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu, kai liga progresuoja sisteminio gydymo metu arba po jo, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tivdak pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties. Prieš pirmąją infuziją ir esant klinikinių indikacijų oftalmologas turi atlikti oftalmologinį tyrimą, įskaitant regos aštrumo ir plyšinės lempos tyrimą (žr. „Akių priežiūra“ šio skyriaus pabaigoje ir 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama Tivdak dozė yra 2 mg/kg (ne daugiau kaip $200 \text{ mg} \geq 100 \text{ kg}$ sveriančioms pacientėms) kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Dozės keitimas

Rekomenduojama Tivdak dozės mažinimo schema pateikta 1 lentelėje. Pacientėms, kurios netoleruoja 0,9 mg/kg dozės, Tivdak vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

1 lentelė. Dozės mažinimo schema

	Dozės lygis
Pradinė dozė	2 mg/kg (ne daugiau kaip 200 mg)
Pirmasis dozės mažinimas	1,3 mg/kg (ne daugiau kaip 130 mg)
Antrasis dozės mažinimas	0,9 mg/kg (ne daugiau kaip 90 mg)

Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms pateiktas 2 lentelėje. Pacientes reikia kuo greičiau nukreipti pas oftalmologą, kad būtų įvertinti naujai atsiradę akių simptomai ar jų pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelė. Dozės keitimas

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Pasireiškimas	Dozės keitimas
Keratitis	1 laipsnis	Bet kuris	Atidėti dozės skyrimą, kol būklė taps kliniškai stabili, tada tęsti gydymą ta pačia doze.
	2 laipsnis	Pirmas pasireiškimas	Atidėti dozės skyrimą, kol sunkumas sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada atnaujinti gydymą kito lygio mažesne doze.
		Antras pasireiškimas	Atidėti dozės skyrimą, kol sunkumas sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada atnaujinti gydymą kito lygio mažesne doze. Jei sunkumas nesumažėja iki ≤ 1 laipsnio, nutraukti visam laikui.
		Trečias pasireiškimas	Nutraukti visam laikui.
	3 arba 4 laipsnis	Bet kuris	Nutraukti visam laikui.
Junginės išopėjimas	1 arba 2 laipsnis	Pirmas pasireiškimas	Atidėti dozės skyrimą, kol būklė taps kliniškai stabili, tada atnaujinti gydymą kito lygio mažesne doze.
		Antras arba tolesnis pasireiškimas	Atidėti dozės skyrimą, kol būklė taps kliniškai stabili, tada atnaujinti gydymą kito lygio mažesne doze. Nesant stabilizacijos ar pagerėjimo, nutraukti visam laikui.
	3 arba 4 laipsnis	Bet kuris	Nutraukti visam laikui.
Junginės ar ragenos randai arba simblefaronas	Bet kuris laipsnis	Bet kuris	Nutraukti visam laikui.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Pasireiškimas	Dozės keitimas
Konjunktyvitas ir kitos akių reakcijos	1 laipsnis	Bet kuris	Atidėti dozės skyrimą, kol būklė taps kliniškai stabili, tada atnaujinti gydymą ta pačia doze.
	2 laipsnis	Pirmas pasireiškimas	Atidėti dozės skyrimą, kol sunkumas sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada atnaujinti gydymą ta pačia doze.
		Antras pasireiškimas	Atidėti dozės skyrimą, kol sunkumas sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada atnaujinti gydymą mažesne kito lygio doze. Jei sunkumas nesumažėja iki ≤ 1 laipsnio, nutraukti visam laikui.
		Trečias pasireiškimas	Nutraukti visam laikui.
	3 arba 4 laipsnis	Bet kuris	Nutraukti visam laikui.
Periferinė neuropatija	2 arba 3 laipsnis	Bet kuris (pirmas pasireiškimas arba buvusios būklės pablogėjimas)	Atidėti dozės skyrimą, kol sunkumas sumažės iki ≤ 1 laipsnio, tada atnaujinti gydymą kito lygio mažesne doze.
	4 laipsnis	Bet kuris	Nutraukti visam laikui.
Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS))	Įtariama (bet kurio laipsnio)	Bet kuris	Nedelsiant nutraukti dozę ir konsultuotis su specialistu dėl diagnozės patvirtinimo.
	Patvirtintas 3 arba 4 laipsnis	Bet kuris	Nutraukti visam laikui.

*Toksinis poveikis suklasifikuotas pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų terminologijos kriterijų nepageidaujamiems reiškiniams apibrėžti 5.0 versiją (NCI-CTCAE v5.0), kur 1 laipsnis reiškia lengvą, 2 laipsnis – vidutinio sunkumo, 3 laipsnis – sunkų ir 4 laipsnis – gyvybei pavojingą poveikį.

Praleistos dozės

Jei suplanuota Tivdak dozė buvo praleista, ją reikia skirti kuo greičiau. Vartojimo grafiką reikia pakoreguoti taip, kad būtų išlaikytas tinkamas intervalas tarp dozių.

Akių priežiūra

Pacientės turi laikytis toliau pateiktų rekomendacijų, kad sumažėtų akių nepageidaujamų reakcijų rizika (žr. 4.4 skyrių).

Gydančio sveikatos priežiūros specialisto atliekamas akių įvertinimas

Prieš kiekvieną infuziją gydantis sveikatos priežiūros specialistas turi apžiūrėti pacientės akis, patikrinti, ar akių judesiai normalūs, ir paklausti apie bet kokius akių požymius ar simptomus. Jei yra akių požymių ar simptomų, pacientę reikia nukreipti pas oftalmologą (žr. 4.4 skyrių).

Vietiniai kortikosteroido akių lašai be konservantų (pvz., deksametazonas 0,1 % 3 kartus per parą arba lygiavertis vaistinis preparatas pagal receptą)

Pacientėms reikia nurodyti lašinti po 1 lašą į kiekvieną akį 3 kartus per parą, pradedant 1 dieną prieš kiekvieną infuziją, ir tęsti lašinimą, kaip nurodyta, 3 dienas po kiekvienos infuzijos.

Vietiniai vazokonstriktiniai akių lašai be konservantų (pvz., brimonidino tartratas 0,2 % po 3 lašus į akį arba lygiavertis vaistinis preparatas pagal receptą)

Lašus į kiekvieną akį reikia sulašinti prieš pat kiekvieną infuziją.

Šalti kompresai

Ilašinus akių lašų, prieš pradedant infuziją reikia uždėti vėsinančias akių pagalvėles ir jas naudoti infuzijos metu bei 30 minučių po jos.

Vietiniai drėkinamieji akių lašai be konservantų

Pacientėms reikia nurodyti, kad viso gydymo metu ir 30 dienų po paskutinės Tivdak dozės kelis kartus per parą lašintųsi drėkinamuosius akių lašus.

Kontaktiniai lęšiai

Pacientėms reikia patarti vengti nešioti kontaktinius lęšius visą gydymo laiką, nebent juos nešioti patartų oftalmologas.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

≥ 65 metų pacientėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientėms, kurioms yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas [kreatinino klirensas (KrKl) > 60–90 ml/min] arba vidutiniškai (KrKl 30–60 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Tisotumabas vedotinas netirtas su pacientėmis, kurioms yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 15 iki < 30 ml/min) arba galutinės stadijos inkstų liga (KrKl < 15 ml/min) (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientėms, kurioms yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija > 1 - 1,5 × viršutinė normos riba (VNR) ir bet koks aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, arba bendro bilirubino koncentracija ≤ VNR ir AST aktyvumas > VNR, kaip nustatyta naudojant Nacionalinio vėžio instituto kriterijus, taikomus kepenų funkcijos pažeidimui) dozės koreguoti nereikia. Tačiau tikėtina, kad pacientėms, kurioms yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ekspozicija didės, todėl gydant pacientes, kurioms yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama elgtis atsargiai. Tisotumabas vedotinas netirtas su pacientėmis, kurioms yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tivdak saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tivdak skirtas leisti į veną. Rekomenduojamą dozę reikia suleisti infuzijos į veną būdu per 30 minučių. Tisotumabo vedotino negalima skirti greitai suleidžiant į veną ar boliuso būdu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Nepageidaujamos akių reakcijos

Gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacientų klinikiniuose tyimuose tisetumabo vedotino vartojusioms pacientėms pasireiškė nepageidaujamų akių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Dažniausios nepageidaujamos akių reakcijos buvo konjunktyvitas, akių sausumas, keratitas ir blefaritas.

Prieš pirmąją infuziją ir esant klinikinių indikacijų pacientės reikia nukreipti pas oftalmologą, kad atliktų išsamų akių tyrimą (įskaitant regos aštrumo ir plyšinės lempos tyrimus). Prieš kiekvieną infuziją gydantis sveikatos priežiūros specialistas turi apžiūrėti pacientės akis, patikrinti, ar akių judesiai normalūs, ir paklausti apie bet kokius akių požymius ar simptomus. Pacientės reikia stebėti, ar neatsirado naujų akių požymių ir simptomų ar jų pablogėjimo, ir, jei reikia, kuo greičiau nukreipti pas oftalmologą. Pacientėms reikia paaiškinti, kad jos turi nedelsdamos pranešti apie naujus ar blogėjančius akių požymius ir simptomus. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, Tivdak vartojimą reikia atidėti, sumažinti dozę arba nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Pacientės turi laikytis 4.2 skyriaus poskyryje „Akių priežiūra“ pateiktų rekomendacijų, kad sumažėtų akių nepageidaujamų reakcijų rizika (žr. 4.2 skyrių).

Periferinė neuropatija

Vartojant tisetumabą vedotiną pasireiškė periferinė neuropatija, įskaitant 3 laipsnio atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Pacientės reikia stebėti, ar joms nepasireiškia bendrieji neuropatijos simptomai, tokie kaip parestezija, dilgčiojimas ar deginimo pojūtis, neuropatinis skausmas, raumenų silpnumas ar dizesteziija.

Pacientėms, kurioms naujai pasireiškia arba blogėja periferinė neuropatija, gali reikėti atidėti dozę, sumažinti dozę arba visiškai nutraukti Tivdak vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Tisetumabu vedotinu gydymams pacientėms gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų odos reakcijų, įskaitant mirtinus ar gyvybei pavojingus SDS atvejus. Pacientės reikia stebėti dėl sunkių nepageidaujamų odos reakcijų požymių ar simptomų, tarp kurių yra taikinio formos bėrimai, odos reakcijų paūmėjimas, odos pūslių susidarymas ar lupimasis, skausmingos opos burnoje, nosyje, gerklėje ar lytinių organų srityje, karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai, limfmazgių patinimas. Pasireiškus sunkių nepageidaujamų odos reakcijų požymiams ar simptomams, Tivdak vartojimą reikia nedelsiant sustabdyti iki kol bus nustatyta reakcijos etiologija. Siekiant užtikrinti didesnę diagnostikos tikslumą ir tinkamą gydymą, rekomenduojama anksti pasikonsultuoti su specialistu. Tivdak vartojimą reikia visam laikui nutraukti, jei patvirtinamos 3 laipsnio arba 4 laipsnio sunkios nepageidaujamos odos reakcijos, įskaitant SDS (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Remiantis tisetumabo vedotino veikimo mechanizmu ir tyrimų su gyvūnais rezultatais, nėščioms moterims skirtas tisetumabas vedotinas gali pakenkti vaisiui, įskaitant toksinį poveikį embrionui ir vaisiui bei struktūrinės formavimosi ydas (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Prieš pradedant gydymą Tivdak reikia nustatyti vaisingų moterų nėštumo būklę. Vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Tivdak metu ir 2 mėnesius po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Klinikiniuose tyimuose nedalyvavusios pacientės

I klinikinius tyrimus nebuvo įtrauktos pacientės, kurios turėjo šių būklių: kliniškai reikšminga aktyvi akių paviršiaus liga, bet koks ankstesnis randinio konjunktyvito ar akių SDS epizodas, ≥ 2 laipsnio periferinė neuropatija, kliniškai reikšmingos kraujavimo problemos ar rizika arba širdies ir kraujagyslių sistemos rizika (žr. 5.1 skyrių) Nesant duomenų, tisetumabą vedotiną šiose populiacijose reikia vartoti atsargiai, atidžiai apsvarsčius galimą naudą ir riziką atskirai pacientei.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su tisetumabu vedotinu neatlikta.

CYP3A4 inhibitoriai, substratai ir induktoriai

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimai

Klinikiniai tyrimai

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai: ketokonazolas (stiprus CYP3A4 inhibitorius), vartojamas kartu su kitu antikūno ir vaisto konjugatu (AVK), kurio sudėtyje yra MMAE, padidino MMAE ekspoziciją, o AVK ekspozicija nepasikeitė. Tikėtina, kad kartu su tisetumabu vedotinu vartojant stiprius CYP3A4 inhibitorius, poveikis nekonjuguotam MMAE ir AVK būtų panašus. Stipriais CYP3A4 inhibitoriais patariama gydyti atsargiai. Reikia atidžiai stebėti pacientės, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų, kai tisetumabas vedotinas vartojamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., bocepreviru, klaritromicinu, kobicistatu, indinaviru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, pozakonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, telitromicinu, vorikonazolu).

Stiprūs CYP3A4 induktoriai: rifampicinas (stiprus CYP3A4 induktorius), vartojamas kartu su kitu AVK, kurio sudėtyje yra MMAE, sumažino MMAE ekspoziciją, o AVK ekspozicija nepasikeitė. Tikėtina, kad kartu su tisetumabu vedotinu vartojant stiprius CYP3A4 induktorius, poveikis nekonjuguotam MMAE ir AVK būtų panašus.

Jautrūs CYP3A4 substratai: kitas AVK, kurio sudėtyje yra MMAE, vartojamas kartu su midazolamu (jautriu CYP3A4 substratu), neturėjo įtakos midazolamo ekspozicijai. Taip pat nesitikima, kad tisetumabas vedotinas pakeistų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai, ekspoziciją.

In vitro tyrimai

Nešiklių sistemos: MMAE yra P-glikoproteino (P-gp) substratas, bet nėra P-gp inhibitorius.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą Tivdak reikia nustatyti vaisingų moterų nėštumo būklę. Vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir ne trumpiau kaip 2 mėnesius po gydymo pabaigos.

Galintias pastoti partneres turintiems vyrams reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir ne trumpiau kaip 4 mėnesius po paskutinės Tivdak dozės.

Nėštumas

Duomenų apie tisetumabo vedotino vartojimą nėštumo metu nėra.

Remiantis tisetumabo vedotino veikimo mechanizmu ir tyrimų su gyvūnais rezultatais, nėščioms moterims skirtas tisetumabas vedotinas gali pakenkti embrionui ir vaisiui, įskaitant toksinį poveikį embrionui ir vaisiui bei struktūrines formavimosi ydas (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Tivdak geriau nevartoti, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tisotumabu vedotinu.

Žindymas

Nežinoma, ar tisotumabo vedotino išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydomo Tivdak metu ir mažiausiai 3 savaites po paskutinės dozės suvartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais, tisotumabas vedotinas gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tisotumabas vedotinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip nepageidaujamos akių reakcijos ir periferinė neuropatija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), pacientėms reikia patarti būti atsargioms vairuojant ar valdant mechanizmus, kol jos įsitikins, kad Tivdak nedaro joms nepageidaujamo poveikio. Vertinant pacientės gebėjimą atlikti užduotis, kurioms reikia sprendimų priėmimo, motorinių ar kognityvinių įgūdžių, reikia atsižvelgti į klinikinę pacientės būklę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Jei nenurodyta kitaip, nepageidaujamų reakcijų dažnis grindžiamas visų priešasčių nepageidaujamų reiškinių dažniu, nustatytu 425 pacientėms, kurioms klinikinių tyrimų metu buvo suleista bent viena tisotumabo vedotino 2 mg/kg dozė į veną per laikotarpį, kurio mediana buvo 3,7 mėnesio.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 25 %) buvo periferinė neuropatija (39 %), pykinimas (37 %), epistaksė (33 %), konjunktyvitas (32 %), alopecija (31 %), anemija (27 %) ir viduriavimas (25 %).

56 % pacienčių pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 laipsnio). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %) buvo anemija (10 %), periferinė neuropatija (6 %), nuovargis (5 %), pilvo skausmas (3 %), neutropenija (3 %), vėmimas (2 %), astenija (2 %) ir viduriavimas (2 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos nustatytos 37 % pacienčių. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %) buvo pilvo skausmas (2 %), vidurių užkietėjimas (2 %), pireksija (2 %), periferinė neuropatija (2 %) ir vėmimas (2 %). Mirtinos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 2 % pacienčių.

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 15 % pacienčių, vartojusių tisotumabą vedotiną; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą (≥ 2 %), buvo periferinė neuropatija (7 %), konjunktyvitas (2 %) ir keratitas (2 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti dozės vartojimą, pasireiškė 37 % pacienčių; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti dozės vartojimą (≥ 2 %), buvo konjunktyvitas (6 %), periferinė neuropatija (6 %) ir keratitas (3 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, pasireiškė 25 % pacienčių; dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę (≥ 2 %), buvo periferinė neuropatija (6 %), konjunktyvitas (5 %) ir keratitas (3 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su tisetumabu vedotinu, išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pirmenybinius terminus (žr. 3 lentelę). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal šias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje pateiktos mažėjančio dažnio tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	anemija
	Dažnas	neutropenija
	Nedažnas	febrilinė neutropenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	periferinė neuropatija ¹
Akių sutrikimai	Labai dažnas	konjunktyvitas, akių sausumas ² , keratitas
	Dažnas	akių sudirginimas ³ , blefaritas, taškinis keratitas, opinis keratitas, akių niežėjimas, akių hiperemija, junginės opa, entropionas, junginės hiperemija, episkleritas, meibomianitas
	Nedažnas	ragenos erozija, trichiazė, ragenos nusidažymas gyvų audinių dažais, junginės randas, keratopatija, junginės sutrikimas, junginės erozija, vokų edema, madarozė, meibomo liaukų funkcijos sutrikimas, periorbitinė edema, simblefaronas, chalazionas, junginės nubrozdinimas, junginės edema, ragenos degeneracija, ragenos dirginimas, ragenos drumstumas, ragenos randas, ragenos išplonėjimas, vokų eritema, vokų krašto traiškanos, neinfekcinis konjunktyvitas, vokų patinimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	pykinimas ⁴ , viduriavimas ⁵ , vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ⁶ , vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	alopecija, išbėrimas ⁷ , niežėjimas
	Nedažnas	daugiaformė eritema, pūslinis dermatitas, Stivenso-Džonsono sindromas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	nuovargis, pireksija, astenija

¹Prie periferinės neuropatijos priskiriama periferinė sensorinė neuropatija, periferinė neuropatija, parestezija, periferinė sensomotorinė neuropatija, raumenų silpnumas, periferinė motorinė neuropatija, hipestezija, eisenos sutrikimas, neuralgija, deginimo pojūtis, demielinizuojanti polineuropatija, neurotoksiškumas, polineuropatija, jutimo praradimas ir odos deginimo pojūtis.

²Prie akių sausumo priskiriamas akių sausumas ir sustiprėjęs ašarojimas.

³Prie akių sudirginimo priskiriamos išskyros iš akių, akių skausmas, akių sudirginimas ir akių edema.

⁴Prie pykinimo priskiriamas pykinimas ir raugėjimas.

⁵Prie viduriavimo priskiriamas viduriavimas ir gastroenteritas.

⁶Prie pilvo skausmo priskiriamas pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo diskomfortas, apatinės pilvo dalies skausmas ir pilvo jautrumas.

⁷Prie išbėrimo priskiriamas išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, eritema, egzema, makulinis išbėrimas, akneiforminis dermatitas, pustulinis išbėrimas, dilgėlinė, dermatitas, alerginis dermatitas, eriteminis išbėrimas, odos sudirginimas ir toksinis poveikis odai

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos akių reakcijos

Nepageidaujamos akių reakcijos pasireiškė 55 % iš 425 gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių, kurios klinikinių tyrimų metu buvo gydomos tisotumabu vedotinu. Dažniausios nepageidaujamos akių reakcijos buvo konjunktyvitas (32 %), akių sausumas (17 %), keratitas (12 %) ir blefaritas (5 %). 3 laipsnio nepageidaujamos akių reakcijos nustatytos 3 % pacienčių. 3 laipsnio opinio keratito atvejai nustatyti 1,2 % pacienčių. 4 laipsnio nepageidaujamos akių reakcijos, įskaitant opinį keratitą, nustatytos 0,2 % pacienčių.

Pirmojo bet kokio laipsnio nepageidaujamos akių reakcijos pasireiškimo laiko mediana buvo 1,2 mėnesio (intervalas nuo 0 iki 17,1). Dėl nepageidaujamų akių reakcijų gydymą teko nutraukti 6 % pacienčių, atidėti dozę – 13 % pacienčių ir sumažinti dozę – 12 % pacienčių. Paskutinio stebėjimo vizito metu nustatyta, kad tarp nepageidaujamų akių reakcijų patyrusių pacienčių, 59 % pacienčių jos jau buvo visiškai išnykusios, o 31 % pacienčių – iš dalies išnykusios. Tarp pacienčių, kurioms paskutinio stebėjimo vizito metu dar buvo nepageidaujamų akių reakcijų, 28 % pacienčių maksimali reakcija buvo 1 laipsnio, 10 % pacienčių maksimali reakcija buvo 2 laipsnio ir 3 % pacienčių maksimali reakcija buvo 3 laipsnio. Tarp pacienčių, kurioms reiškiniai buvo išnykę, laiko iki išnykimo mediana buvo 0,59 mėnesio (intervalas nuo 0 iki 12,6) (žr. 4.4 skyrių).

Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija pasireiškė 39 % iš 425 gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių, kurios klinikinių tyrimų metu buvo gydomos tisotumabu vedotinu; 6 % jų buvo 3 laipsnio. Dažniausi visų laipsnių periferinės neuropatijos reiškiniai buvo periferinė sensorinė neuropatija (23 %), periferinė neuropatija (5 %), parestezija (4 %), periferinė sensomotorinė neuropatija (3 %) ir raumenų silpnumas (3 %).

Pirmojo bet kokio laipsnio periferinės neuropatijos pasireiškimo laiko mediana buvo 2,4 mėnesio (intervalas nuo 0 iki 11,3). Paskutinio stebėjimo vizito metu nustatyta, kad tarp periferinę neuropatiją patyrusių pacienčių 18 % pacienčių ji jau buvo visiškai išnykusi, o 21 % pacienčių – iš dalies išnykusi. Tarp pacienčių, kurioms paskutinio stebėjimo vizito metu dar buvo periferinė neuropatija, 45 % pacienčių maksimali reakcija buvo 1 laipsnio, 27 % pacienčių maksimali reakcija buvo 2 laipsnio ir 10 % pacienčių maksimali reakcija buvo 3 laipsnio. Tarp pacienčių, kurioms reiškiniai buvo išnykę, laiko iki išnykimo mediana buvo 0,72 mėnesio (intervalas nuo 0 iki 20,7) (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Sunkių nepageidaujamų odos reakcijų pasireiškė 1,6 % iš 425 gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių, klinikinių tyrimų metu gydytų tisotumabu vedotinu, įskaitant daugiaformę eritemą (0,7 %), pūslinį dermatitą (0,5 %) ir SDS (0,5 %). ≥ 3 laipsnio sunkių nepageidaujamų odos reakcijų pasireiškė 0,5 % pacienčių, įskaitant 1 atvejį, kuris baigėsi mirtimi.

Pirmojo sunkios nepageidaujamos odos reakcijos pasireiškimo laiko mediana buvo 0,2 mėnesio (intervalas nuo 0,1 iki 0,9). Tarp sunkių nepageidaujamų odos reakcijų patyrusių pacienčių paskutinio stebėjimo vizito metu 43 % pacienčių jos jau buvo visiškai išnykusios. Tarp pacienčių, kurioms reiškiniai buvo išnykę, laiko iki išnykimo mediana buvo 0,79 mėnesio (intervalas nuo 0,5 iki 2,3).

Nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos

Pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ir vėmimas buvo dažniausi visų laipsnių virškinimo trakto sutrikimai, užfiksuoti 425 pacientėms, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu ir gydytoms tisotumabu vedotinu. Pykinimas pasireiškė 37 % pacienčių, jis buvo ≥ 3 laipsnio 1 % pacienčių. Viduriavimas pasireiškė 25 % pacienčių, jis buvo ≥ 3 laipsnio 2 % pacienčių. Vidurių užkietėjimas pasireiškė 24 % pacienčių, jis buvo ≥ 3 laipsnio 1 % pacienčių. Pilvo skausmas pasireiškė

22 % pacienčių, jis buvo ≥ 3 laipsnio 3 % pacienčių. Vėmimas pasireiškė 20 % pacienčių, jis buvo ≥ 3 laipsnio 2 % pacienčių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Tarp 425 gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių, kurios buvo gydomos tisotumabu vedotinu klinikiniuose tyrimuose, 60 (14 %) buvo ≥ 65 metų. ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų patyrė 60 % pacienčių, kurioms buvo ≥ 65 metai, ir 55 % pacienčių, kurioms buvo < 65 metai. Sunkių nepageidaujamų reakcijų patyrė 35 % pacienčių, kurioms buvo ≥ 65 metai, ir 38 % pacienčių, kurioms buvo < 65 metai.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Žinomo priešnuodžio nuo tisotumabo vedotino perdozavimo nėra. Perdozavimo atveju pacientę reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų, ir skirti palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai; kiti monokloniniai antikūnai ir antikūno bei vaisto konjugatai, ATC kodas – L01FX23.

Veikimo mechanizmas

Tisotumabas vedotinas yra antikūno ir vaisto konjugatas (AVK), nukreiptas prieš audinių faktorių (AF) – ląstelių paviršiaus baltymą, kuris įvairiuose solidiniuose navikuose ekspresuojamas aktyviau nei normaliame audiniuose. Mažoji molekulė MMAE yra mikrotubules ardanti medžiaga prie antikūno prijungta proteazės atjungiamu jungtuku. Tisotumabas vedotinas jungiasi prie AF ekspresuojančių naviko ląstelių, AVK-AF kompleksas yra internalizuojamas ir į tą vietą patenka proteolitinio atjungimo būdu atlaisvinta MMAE molekulė. MMAE suardo aktyviai besidalijančių ląstelių mikrotubulių tinklą, todėl ląstelių ciklas sustoja ir prasideda apoptozinė ląstelių žūtis.

Skiriant tisotumą ir (arba) tisotumą vedotiną *in vitro* buvo pademonstruotas tiesioginis citotoksiškumas TF ekspresuojančioms ląstelėms, pašalinis citotoksiškumas, nuo antikūnų priklausomas citotoksiškumas ląstelėms, nuo antikūnų priklausoma ląstelių fagocitozė ir imunogeninė ląstelių žūtis.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistą (APV) buvo aptinkama dažnai (5 % pacienčių klinikinių tyrimų metu). Nepastebėta jokių įrodymų, kad APV darytų poveikį farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui, tačiau duomenų kol kas nepakanka.

Širdies elektrofiziologija

Tisotumabo vedotino (2 mg/kg kas 3 savaites) poveikis QTc intervalui buvo įvertintas 153 pacientams. Vartojant 2 mg/kg dozę kas 3 savaites, tisotumabas vedotinas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio

QTc pailgėjimui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Gimdos kaklelio vėžys

SGNTV-003

Tisotumabo vedotino veiksmingumas buvo įvertintas atviro, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, 3 fazės tyrimo (SGNTV-003) metu, kuriame dalyvavo 502 pacientės, sergančios atsinaujinusiu arba metastazavusiu gimdos kaklelio vėžiu, kurioms prieš tai buvo taikytas vienas arba du sisteminio gydymo režimai, apimantys dvigubą chemoterapiją (pacientės, kurioms prieš tai nebuvo skirta platina, galėjo dalyvauti) su arba be bevacizumabo ir anti-PD-1 / PD-L1 preparatu, jei jis buvo tinkamas ir prieinamas. Pacientės buvo atsitiktinai suskirstytos santykiu 1:1 kas 3 savaites į veną vartoti 2 mg/kg tisotumabo vedotino arba tyrėjo pasirinktą chemoterapiją (topotekaną, vinorelbina, gemcitabina, irinotekaną arba pemetreksdą) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo pasireiškimo.

Atsitiktinės imtys buvo stratifikuotos pagal ECOG funkcinės būklės balą (0 arba 1), ankstesnį bevacizumabo vartojimą („taip“ arba „ne“), regioną (JAV, ES, kitas) ir ankstesnį anti-PD-1 arba anti-PD-L1 vartojimą („taip“ arba „ne“). Naviko atsakas buvo vertinamas kas 6 savaites pirmąsias 30 savaitių, o vėliau – kas 12 savaitių.

Pacientės nebuvo įtrauktos į tyrimą, jei joms buvo nustatyta pirminė neuroendokrininė, limfoidinė ar sarkomatoidinė histologija, kliniškai reikšminga aktyvi akių paviršiaus liga, bet koks ankstesnis randinio konjunktyvito ar akių SDS epizodas, ≥ 2 laipsnio periferinė neuropatija, kliniškai reikšmingos kraujavimo problemos ar rizika, įskaitant žinomus koaguliacijos defektus, difuzinį alveolinį kraujavimą dėl vaskulito ir žinomą kraujavimo diatezę arba reikšmingas kardiovaskulines problemas ar rizikas.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir patvirtintas objektyvus atsako dažnis (OAD), tyrėjo įvertintas pagal RECIST v1.1.

502 atsitiktinių imčių būdu paskirtų pacienčių amžiaus mediana buvo 50 metų (intervalas nuo 26 iki 80); 49 % buvo baltųjų, 36 % – azijiečių ir 2 % – juodaodžių rasės. Septyniolika procentų pacienčių buvo ≥ 65 metų. Dvidešimt procentų pacienčių buvo ispanų arba lotynų amerikiečių kilmės. Šešiasdešimt trys procentai pacienčių turėjo plokščiųjų ląstelių karcinomą, 32 % turėjo adenokarcinomą ir 5 % – adenoskvamozinę histologiją. ECOG funkcinės būklės balas buvo 0 (54 %) arba 1 (46 %). Šešiasdešimt vienas procentas pacienčių prieš tai buvo gavusios 1 kursą sisteminio gydymo, o 38 % – 2 kursus sisteminio gydymo. Šešios pacientės (1,2 %) anksčiau nebuvo gydytos ir 496 pacientės (99 %) buvo gydytos platinos chemoterapija ligai atsinaujinus ar metastazavus. Šešiasdešimt keturi procentai pacienčių buvo gavusios bevacizumabo, o 27 % pacienčių ankstesnio sisteminio gydymo metu buvo gavusios anti-PD-1 arba anti-PD-L1 preparatų.

Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 10,8 mėnesio (95 % PI: nuo 10,3 iki 11,6), SGNTV-003 rezultatai parodė, kad pacienčių, gydytų tisotumabu vedotinu, BI, IBLP ir OAD statistiškai reikšmingai pagerėjo, palyginti su chemoterapija. Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje ir 1 bei 2 pav.

4 lentelė. Tyrimo SGNTV-003 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis			Tisotumabas vedotinas N = 253	Chemoterapija N = 249
Bendrasis išgyvenamumas				
Pacienčių, kurioms užregistruotas įvykis, skaičius (%)		123 (48,6)		140 (56,2)
Mediana mėnesiais (95 % PI)		11,5 (9,8; 14,9)		9,5 (7,9; 10,7)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,70 (0,54; 0,89)		
Dvipusė p vertė		0,0038 ¹		
Išgyvenamumas be ligos progresavimo ²				
Pacienčių, kurioms yra reiškinių, skaičius (%)		198 (78,3)		194 (77,9)
Mediana mėnesiais (95 % PI)		4,2 (4,0; 4,4)		2,9 (2,6; 3,1)
Santykinė rizika (95 % PI)		0,67 (0,54; 0,82)		
Dvipusė p vertė		< 0,0001 ³		
Patvirtintas objektyvus atsako dažnis (VA + DA) ²				
OAD (%) (95 % PI)		17,8 (13,3; 23,1)		5,2 (2,8; 8,8)
Atsako trukmė ⁴				
Mediana mėnesiais (95 % PI)		5,3 (4,2; 8,3)		5,7 (2,8; NP)

PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; NP = nepasiekta; OAD = objektyvus atsako dažnis; DA = dalinis atsakas.

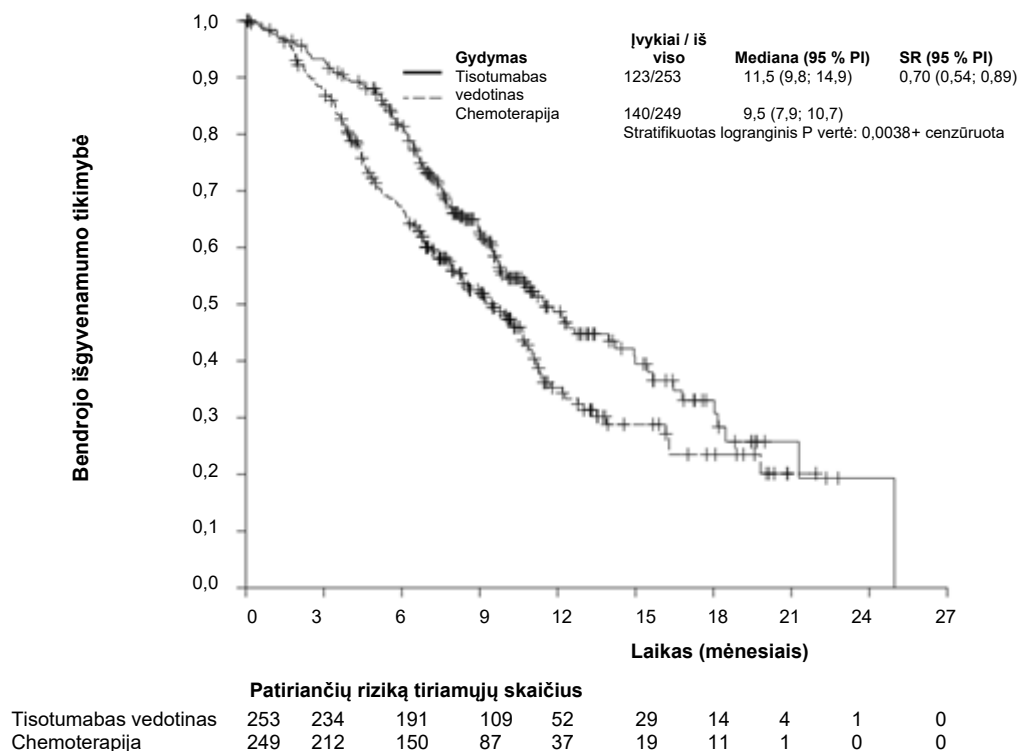
¹Statistinio reikšmingumo slenkstis yra 0,0226 (dvipusis).

²Įvertinta tyrėjo, naudojant RECIST v1.1.

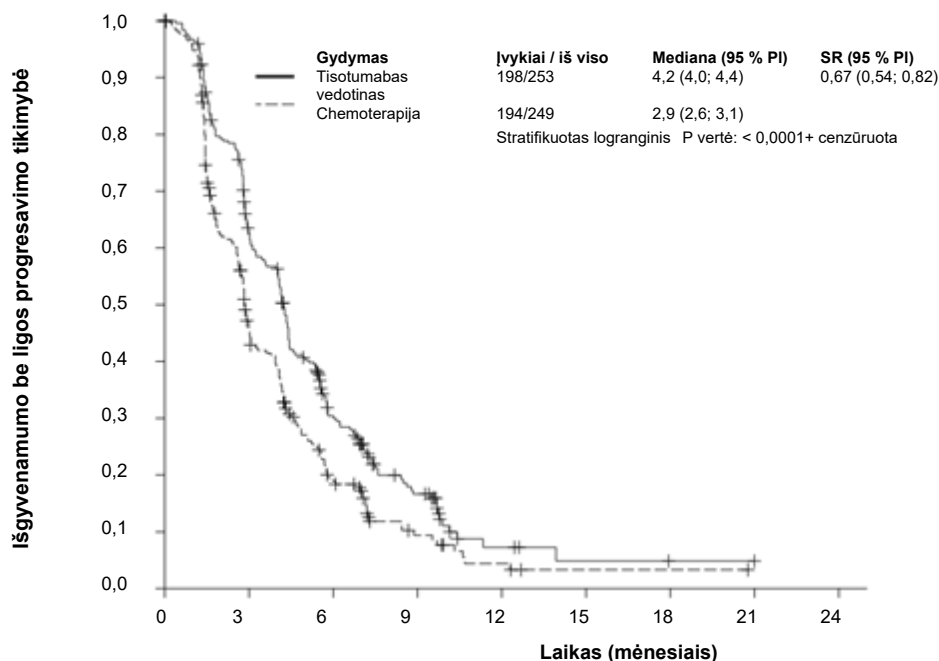
³Statistinio reikšmingumo slenkstis yra 0,0453 (dvipusis).

⁴Remiantis pacientais, kurių geriausias objektyvus atsakas yra patvirtintas visiškas arba dalinis atsakas (n = 45 tisotumabo vedotino atveju, n = 13 chemoterapijos atveju).

1 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio grafikas



2 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplano-Mejerio grafikas



	Patiriančių riziką tiriamųjų skaičius							
Tisotumabas vedotinas	253	148	62	25	5	2	1	0
Chemoterapija	249	96	34	11	4	1	1	0

Veiksmingumo rezultatai, vertinant pagal BI ir IBLP, iš anksto apibrėžtuose pacienčių pogrupiuose iš esmės nesiskyrė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tivdak tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gimdos kaklelio vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetine analize nustatyta, kad centrinis tisotumabo vedotino pasiskirstymo tūris yra 3,10 l.

In vitro MMAE jungimasis prie žmogaus plazmos baltymų buvo 68–82 %.

Biotransformacija

Tisotumabo vedotino katabolizmas žmonėms netirtas, tačiau tikėtina, kad jis katabolizuojamas iki mažų peptidų, aminorūgščių, nekonjuguoto MMAE ir nekonjuguotų su MMAE susijusių metabolitų. Tisotumabas vedotinas atlaisvina MMAE proteolitinio atjungimo būdu, ir MMAE *in vitro* daugiausiai metabolizuoja CYP3A4. Gyvūnų ir žmonių *in vivo* duomenys rodo, kad tik nedidelė iš tisotumabo vedotino atlaisvinto MMAE dalis yra metabolizuojama. MMAE metabolitų kiekis žmogaus plazmoje nebuvo matuotas.

Eliminacija

Remiantis populiacijos farmakokinetine analize, tisotumabo vedotino terminalinio pusinės eliminacijos periodo mediana yra maždaug 4,04 paros, o MMAE terminalinio pusinės eliminacijos

periodo mediana yra maždaug 2,56 paros. Apskaičiuota, kad tisotumabo vedotino tiesinis klirensas yra 1,42 l per parą, o sulašinus 2 mg/kg dozę apskaičiuota, kad apie 60 % dozės pasišalina tiesinio klirensu (KL) būdu. Nekonjuguoto MMAE klirensas buvo maždaug 42,8 litro per parą. Manoma, kad MMAE eliminaciją riboja jo išsiskyrimo iš tisotumabo vedotino greitis.

Šalinimas

Tisotumabo vedotino šalinimas nėra iki galo aprašytas. Po vienkartinės kito AVK, kurio sudėtyje yra MMAE, dozės per 1 savaitę su išmatomis pasišalina 17 % viso suvartoto MMAE, o su šlapimu – 6 %, daugiausia nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Panašių MMAE šalinimo savybių tikimasi ir po tisotumabo vedotino skyrimo.

Specialiosios populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, amžius (nuo 21 iki 81 metų) neturi kliniškai reikšmingos įtakos tisotumabo vedotino farmakokinetikai.

Lytis

Remiantis populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, lytis neturi kliniškai reikšmingos įtakos tisotumabo vedotino farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų tisotumabo vedotino ir MMAE ekspozicijos skirtumų pacientams, kurioms yra lengvas (kreatinino klirensas; $KrKL > 60\text{--}90$ ml/min, $n = 142$) arba vidutinio sunkumo ($KrKL 30\text{--}60$ ml/min, $n = 42$) inkstų funkcijos pažeidimas, palyginti su pacientėmis, kurių inkstų funkcija normali. Sunkaus inkstų funkcijos pažeidimo arba galutinės stadijos inkstų ligos su dialize arba be jos poveikis tisotumabo vedotino ir nekonjuguoto MMAE farmakokinetikai nežinomas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, kliniškai reikšmingų tisotumabo vedotino ekspozicijos skirtumų pacientams, kurioms yra lengvas kepenų funkcijos pažeidimas (bendro bilirubino koncentracija $> 1\text{--}1,5 \times VNR$ ir bet koks AST aktyvumas arba bendro bilirubino koncentracija $\leq VNR$ ir $AST > VNR$, $n = 58$), palyginti su pacientėmis, kurių kepenų funkcija normali, nepastebėta, o MMAE ekspozicija lengvo kepenų funkcijos pažeidimo atveju buvo 37 % didesnė, palyginti su pacientėmis, kurių kepenų funkcija normali. Vidutinio sunkumo ar sunkaus kepenų funkcijos pažeidimo arba kepenų transplantacijos poveikis tisotumabo vedotino arba nekonjuguoto MMAE farmakokinetikai nežinomas.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Atlikus ekspozicijos ir atsako analizę, kai vartojama 2 mg/kg kas 3 savaites, didesnė tisotumabo vedotino ekspozicija buvo susijusi su dažnesniu kai kurių nepageidaujamų reakcijų (pvz., ≥ 2 laipsnio nepageidaujamų akių reakcijų) pasireiškimu, o mažesnė ekspozicija buvo susijusi su mažesniu veiksmingumu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai buvo atlikti su tisotumabu vedotinu, ekspozicijai apytiksliai 2,3–4,3 kartus viršijant ekspoziciją pagal plotą po kreive (AUC) žmogui, vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę. Atlikus kartotinių dozių ≥ 3 mg/kg tyrimą su beždžionėmis (13 savaičių), pastebėta odos pažeidimų. Pasibaigus 6 savaičių atsistatymo laikotarpiui, odos pakitimai visiškai išnyko. Žiurkėms ir krabaėdėms makakoms skiriant MMAE ir tisotumabą vedotiną (tik beždžionėms skirta dozė ≥ 3 mg/kg) pasireiškė grįžtamas toksinis poveikis kaulų čiulpsams ir susijęs poveikis periferinėms

kraujo ląstelėms. Po tisotumabo vedotino skyrimo 5 mg/kg dozėmis beždžionėms (13 savaičių) stebėtas akių ir akių junginės paraudimas arba patinimas (su išskyromis arba be jų) ir (arba) konjunktyvitas. Po 6 savaičių atsistatymo laikotarpio šie radiniai išnyko.

Kancerogeniškumas

Tisotumabo vedotino arba MMAE kancerogeniškumo tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Genotoksiškumas

Atlikus žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą *in vivo*, nustatytas MMAE genotoksiškumas dėl aneugeninio poveikio mechanizmo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir raidai

Tisotumabo vedotino arba MMAE specialių vaisingumo tyrimų su gyvūnais neatlikta. Tačiau kartotinių dozių toksiškumo tyrimų rezultatai rodo, kad tisotumabas vedotinas gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui.

13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo su krabaėdėmis makakomis, kurioms buvo skiriamas tisotumabas vedotinas, rezultatai parodė sėklidžių sėklinių latakų atrofiją, spermos nebuvimą, sumažėjusį spermatozoidų kiekį ir epitelio vakuolizaciją sėklidės prielipuose. Šie pokyčiai buvo susiję su sumažėjusiu sėklidžių dydžiu, sumažėjusiu spermatozoidų skaičiumi ir spermatozoidų judrumu arba visišku jų nebuvimu, kai buvo vartojamos 1, 3 ir 5 mg/kg dozės, atitinkančios maždaug 0,5–4 kartus didesnę sisteminę ekspoziciją žmogui (pagal AUC), kai vartojama kliniškai rekomenduojama dozė. Sėklidžių ir sėklidžių prielipų būklė iš dalies atsistatė, kai buvo skiriama 3 ir 5 mg/kg, o kai buvo skiriama 1 mg/kg, būklė visiškai atsistatė praėjus 6 savaitėms po dozės.

Atliekant kitų AVK, kurių sudėtyje yra MMAE, kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, stebėtas poveikis kiaušidėms. Jaunoms krabaėdžių makakų patelėms, gavusioms ≥ 3 mg/kg per savaitę 4 savaites, stebėtas lengvas arba vidutinio sunkumo antrinių ir tretinių kiaušidžių folikulų sumažėjimas arba jų nebuvimas. Remiantis duomenimis, praėjus 6 savaitėms po dozių skyrimo pabaigos šis poveikis buvo išnykęs, o pirminių folikulų pokyčių nepastebėta.

Tisotumabo vedotino poveikio reprodukcijai ir vaisiaus raidai tyrimų su gyvūnais neatlikta. Remiantis tisotumabo vedotino veikimo mechanizmu ir tyrimų su gyvūnais rezultatais, jis gali pakenkti embrionui ir vaisiui, jei būtų skiriamas nėščiai moteriai. Vaikingoms žiurkėms organogenezės metu (6 ir 13 gestacijos dienomis) į veną suleidus MMAE, padidėjo rezorbcijų, žūčių po implantacijos, ankstyvų atsivedimų, gyvybingų vaisių praradimų skaičiai, o 0,2 mg/kg dozė (sudaranti maždaug 0,5 rekomenduojamos dozės AUC žmogui) sukėlė teratogeninį toksinį poveikį embrionui ir vaisiui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sacharozė
D-manitolis

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai

Paruoštas tirpalas flakone

Nustatyta, kad cheminis ir fizinis vartoti paruošto tirpalo stabilumas išlieka iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje arba iki 8 valandų laikant 9 °C – 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, jei ruošimo būdas nepanaikina mikrobinio užteršimo pavojaus, paruoštą tirpalą reikėtų vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Praskiestas tirpalas infuziniame maišelyje

Praskiesto ir vartoti paruošto tirpalo cheminio ir fizinio stabilumo trukmė nurodyta 5 lentelėje.

Mikrobiologiniu požiūriu, jei skiedimo būdas nepanaikina mikrobinio užteršimo pavojaus, praskiestą tirpalą reikėtų vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

5 lentelė. Praskiesto Tivdak tirpalo laikymo šaldytuve sąlygos

Infuzinio tirpalo ruošimui naudotas tirpiklis	Praskiesto Tivdak tirpalo laikymo sąlygos (įskaitant infuzijos trukmę)
Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas	Iki 18 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje
Gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinis tirpalas	Iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje
Ringerio laktato injekcinis tirpalas	Iki 12 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml I tipo stiklo flakonas su pilku butilo gumos kamščiu, kaiščiu ir viršutine dalimi, 20 mm plomba su sidabro spalvos aliumininio dangteliu ir tamsiai raudonos spalvos diskeliu. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimas vienadoziame flakone

1. Laikykites citotoksinių vaistinių preparatų tinkamo ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.
2. Naudokite tinkamus aseptinius metodus, ruošdami ir skiesdami dozės tirpalus.
3. Apskaičiuokite rekomenduojamą dozę pagal faktinį pacientės kūno svorį, kad nustatytumėte reikiamą flakonų skaičių.
4. Kiekvieną 40 mg flakoną paruoškite su 4 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml Tivdak.
5. Lėtai sukiokite kiekvieną flakoną, kol turinys visiškai ištirps. Leiskite paruoštam (-iems) flakonui (-ams) nusistovėti. Negalima kratyti flakono. Saugokite nuo tiesioginės saulės šviesos.

6. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar juose nėra drumzlių ir ar nepakitusi jų spalva, jei tirpalas ir talpyklė leidžia tai padaryti. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, nuo bespalvio iki rusvai geltono, be matomų dalelių. Jeigu flakone yra matomų dalelių arba jo spalva pakitusi, išmeskite jį.
7. Atsižvelgiant į apskaičiuotą dozės kiekį, paruoštą tirpalą reikia iš flakono (-ų) nedelsiant supilti į infuzinį maišelį. Šio vaistinio preparato sudėtyje nėra konservanto. Jei nevartojama iš karto, paruoštus flakonus galima laikyti iki 24 valandų šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje arba kambario temperatūroje (nuo 9 °C iki 25 °C) ne ilgiau kaip 8 valandas iki praskiedimo. Negalima užšaldyti. Išmeskite flakonus su paruoštu tirpalu, kurie nebuvo panaudoti per rekomenduojamą laikymo trukmę.

Skiedimas infuziniame maišelyje

8. Iš flakono (-ų) ištraukite apskaičiuotą dozės kiekį ir supilkite į infuzinį maišelį.
9. Praskieskite Tivdak vienu iš šių tirpalų: gliukozės 50 mg/ml (5 %), natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba Ringerio laktato injekcinio tirpalu. Infuzinio maišelio dydis turi būti toks, kad jo užtektų galutinei nuo 0,7 mg/ml iki 2,4 mg/ml Tivdak koncentracijai pasiekti.
10. Išmaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Negalima kratyti maišelio. Saugokite nuo tiesioginės saulės šviesos.
11. Prieš vartojimą apžiūrėkite infuzinį maišelį, ar nėra dalelių arba spalvos pokyčių. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, nuo bespalvio iki rusvai geltono, be matomų dalelių. Jei tirpale yra dalelių arba jo spalva pakitusi, infuzinio maišelio nenaudokite.
12. Vienadoziuose flakonuose likusį nesuvartotą vaistinio preparato kiekį išmeskite.

Suleidimas

13. Įsitikinkite, kad buvo sulašinti steroidiniai ir vazokonstriktiniai akių lašai (žr. 4.2 skyrių).
14. Po vazokonstriktinių akių lašų sulašinimo ant akių uždėkite šaltus kompresus, palikite juos infuzijos metu ir 30 minučių po infuzijos. Infuzijos metu šaltus kompresus keiskite, kai reikia, kad vieta apie akis išliktų vėsi (žr. 4.2 skyrių).
15. Nedelsdami suleiskite infuziją per 30 minučių per intraveninę liniją su 0,2 µm vidiniu filtru.
16. Jei infuzijos neleidžiate iš karto, laikykite praskiestą Tivdak tirpalą šaldytuve, kaip nurodyta 5 lentelėje (žr. 6.3 skyrių). Jei laikymo trukmė šias ribas viršija, išmeskite. Negalima užšaldyti. Išėmę iš šaldytuvo, praskiestą Tivdak infuzinį tirpalą suleiskite per 4 valandas (įskaitant infuzijos laiką).

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1911/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. kovo 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveicarija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje. Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tivdak 40 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
tisotumabas vedotinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 40 mg tisotumabo vedotino. Paruošus, kiekviename tirpalo mililitre yra 10 mg tisotumabo vedotino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: D-manitolis, L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Paruošus vartoti intraveninei infuzijai
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Nekratykite.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas: elgtis atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1911/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tivdak 40 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
tisotumabas vedotinas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną tik paruošus ir praskiedus.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

40 mg

6. KITA

Citotoksiška

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tivdak 40 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui tisotumabas vedotinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tivdak ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tivdak
3. Kaip skiriamas Tivdak
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tivdak
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tivdak ir kam jis vartojamas

Tivdak yra vaistas nuo vėžio, jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos tisotumabo vedotino.

Jis vartojamas gimdos kaklelio vėžiui gydyti suaugusioms moterims. Tivdak skiriamas tada, kai vėžys atsinaujina arba išplinta po ankstesnio gydymo nuo vėžio.

Tivdak veiklioji medžiaga yra monokloninis antikūnas (baltymas, sukurtas taip, kad galėtų atpažinti ir prisijungti prie konkretaus taikinio), sujungtas su MMAE – medžiaga, skirta vėžio ląstelėms naikinti. Monokloninis antikūnas prisijungia prie baltymo, vadinamo audinių faktoriumi, kurio dideliais kiekiais randama daugelio tipų vėžinių ląstelių paviršiuje, ir pristato MMAE į vėžinių ląstelių vidų. Patekęs į vėžines ląsteles, MMAE jas naikina, trikdydamas jų gebėjimą dalytis ir augti. Tivdak taip pat skatina imuninę sistemą (natūralią organizmo apsaugą) pulti vėžines ląsteles, todėl tikimasi, kad šie veikimo būdai kartu sulėtins ligos progresavimą.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tivdak

Tivdak Jums skirti draudžiama

- jeigu yra alergija tisotumabui vedotinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)

Prieš gaudama Tivdak, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui apie visas savo sveikatos problemas, įskaitant:

- buvusias regėjimo ar akių problemas;
- periferinę neuropatiją (nervų pažeidimą, sukeliantį plaštakų ar pėdų dilgčiojimą ar tirpimą);
- kepenų problemas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Akių problemos

Tivdak gali sukelti akių problemas, įskaitant akių sausumą, akių niežėjimą, jausmą, kad kažkas yra akyje, akių paraudimą, akių skausmą, ašarų perteklių, sunkumą atsimerkti, išskyras aplink akį, akių sudirginimą, akių deginimo ar dilgčiojimo pojūtį, pablogėjusį regėjimą ar nenormalų jautrumą šviesai.

Prieš skiriant Tivdak Jus nukreips pas oftalmologą, kad ištirtų Jūsų akis. Gydytojas patikrins Jūsų akis prieš kiekvieną infuziją (lašinę) ir paklaus, ar neturite kokių nors akių problemų požymių ar simptomų. Jei atsirastų naujų akių požymių ar simptomų arba jie imtų blogėti, Jus gali nukreipti pas oftalmologą. Jei turite problemų su akimis, gydytojas gali pristabdyti gydymą arba sumažinti dozę, kol požymiai ar simptomai pagerės. Jei Jūsų akių problemos didėtų, gydytojas gali sustabdyti gydymą.

Prieš pradėdamas gydymą Tivdak, gydytojas Jums paskirs 3 skirtingų rūšių akių lašus.

Tuos akių lašus pasiimkite su savimi kiekvieną kartą, kai Jums lašinamas Tivdak, ir vartokite juos taip, kaip nurodė gydytojas, kad sumažintumėte akių problemų riziką:

- lašinkite po 1 lašą steroidų į kiekvieną akį 3 kartus per parą, pradėdami 1 dieną prieš kiekvieną infuziją, ir tęskite lašinimą, kaip nurodyta, 3 dienas po kiekvienos infuzijos;
- prieš pat kiekvieną infuziją įsilašinkite vazokonstriktinių (kraujagysles sutraukiančių) akių lašų į kiekvieną akį;
- po keletą kartų per dieną viso gydymo metu ir 30 dienų po paskutinės Tivdak dozės lašinkitės drėkinamuosius akių lašus.

Jums ant akių prieš infuziją uždės šaltus kompresus ir juos laikys per visą infuziją ir 30 minučių po infuzijos.

Visą gydymo Tivdak laikotarpį nenešiokite kontaktinių lęšių, nebent gydytojas nurodytų juos nešioti.

Nervų problemos

Tivdak gali sukelti nervų sutrikimų (neuropatiją), tokių kaip plaštakų ar pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar deginimo pojūtis arba raumenų silpnumas. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei turite nervų sutrikimų simptomų. Jei taip nutiktų, gydytojas gali pristabdyti gydymą arba sumažinti dozę, kol simptomai pagerės. Jei simptomai pablogėtų, gydytojas gali sustabdyti gydymą.

Odos problemos

Tivdak gali sukelti sunkių odos pažeidimų, tokių kaip Stivenso-Džonsono sindromas (SDS), daugiaformė eritema (raudonų dėmių susidarymas ant odos) ir pūslinis dermatitas (odos pūslių susidarymas). Požymiai ir simptomai apima išbėrimus, kurie atrodo kaip žiedai (taikinio formos bėrimai), odos pūslių susidarymą ar lupimąsi, skausmingų opų ar žaizdų burnoje, nosyje, gerklėje ar lytinių organų srityje, karščiavimą ar į gripą panašius simptomus, limfmazgių patinimą. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė sunkių odos reakcijų požymių ar simptomų. Gydytojas gali pristabdyti gydymą, kol nustatys šių simptomų priežastį. Jei odos reakcija blogėtų ir būtų patvirtinta, gydytojas gali sustabdyti gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Tivdak

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų nuo grybelinių infekcijų (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo, vorikonazolo) arba virusinių infekcijų (pvz., bocepreviro, kobicistato, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telapreviro), nes jie gali padidinti Tivdak kiekį kraujyje. Jei įprastai vartojate šiuos vaistus, gydytojas gali juos pakeisti ir gydymo metu išrašyti Jums kitą vaistą.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų nuo bakterinių infekcijų (pvz., klaritromicino, telitromicino, rifampicino), nes jie gali padidinti arba sumažinti Tivdak kiekį kraujyje. Jei įprastai vartojate šiuos vaistus, gydytojas gali juos pakeisti ir gydymo metu išrašyti Jums kitą vaistą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdama vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Tivdak gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Negalite vartoti šio vaisto, jeigu esate nėščia.

Jei esate Tivdak vartojanti moteris ir galite pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos (gimstamumo kontrolės) metodą gydymo metu ir ne trumpiau kaip 2 mėnesius po gydymo šiuo vaistu pabaigos. Jei esate Tivdak vartojantis vyras ir Jūsų partnerė gali pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 4 mėnesius po šio vaisto vartojimo nutraukimo. Pasitarkite su gydytoju, kokios kontracepcijos priemonės Jums tinka.

Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į gydomų moterų pieną ir ar gali pakenkti kūdikiui. Nežindykite gydymo metu ir mažiausiai 3 savaites po gydymo Tivdak pabaigos.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei gydymo metu jaučiatės prastai, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip skiriamas Tivdak

Jūs gausite Tivdak ligoninėje arba klinikoje, prižiūrint gydytojui, turinčiam tokio gydymo patirties.

Kiek Tivdak gausite

Rekomenduojama šio vaisto dozė yra 2 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui (ne daugiau kaip 200 mg $\geq$ 100 kg sveriančioms pacientėms), skiriant kartą kas 3 savaites. Gydytojas nuspręs, kiek vaisto dozių Jums reikia.

Kaip gausite Tivdak

Tivdak Jums bus sulašintas infuzijos (lašinės) į veną būdu per 30 minučių. Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali sumažinti dozę, laikinai sustabdyti arba visiškai nutraukti gydymą Tivdak. Per infuziją ir 30 minučių po infuzijos Jums ant akių laikys šaltus kompresus.

Pamiršus pavartoti Tivdak

Labai svarbu, kad atvyktumėte į visus Tivdak vartojimo vizitus. Jei vizitą praleidote, kuo greičiau susisieki su gydytoju ir susitarkite, kada gausite kitą dozę.

Nustojus vartoti Tivdak

Nenutraukite gydymo Tivdak, nebent būtumėte tai aptarę su gydytoju. Nutraukus gydymą, vaisto poveikis gali išnykti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

Jeigu pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Uždegimas, paveikiantis ploną membraną, kuri dengia priekinę akies dalį (konjunktyvitas), arba skaidrų sluoksnį, kuris dengia vyzdį ir rainelę (keratitas).
- Nervų problemos. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia plaštakų ar pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar deginimo pojūtis arba raumenų silpnumas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skaidraus sluoksnio, dengiančio akies vyzdį ir rainelę, pažeidimas arba išopėjimas (taškinis keratitas, opinis keratitas) arba plonos membranos, dengiančios akies priekinę dalį, pažeidimas arba išopėjimas (junginės opa).
- Akies voko įvirtimas į vidų (entropionas).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sunkios odos reakcijos. Šis vaistas gali sukelti tokias odos reakcijas kaip Stivenso-Džonsono sindromas (SDS), daugiaformė eritema (raudonų dėmių susidarymas ant odos) ir pūslinis dermatitas (odos pūslių susidarymas). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė bet kuris iš šių sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų: į žiedus panašūs odos pažeidimai (taikinio formos bėrimai), išbėrimas ar niežėjimas, kuris vis stiprėja, pūslių susidarymas ar odos lupimasis, skausmingos žaizdės ar opos burnoje, nosyje, gerklėje ar lytinių organų srityje, karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai, limfmazgių patinimas.
- Randėjimas ar pokyčiai, paveikiantys skaidrų sluoksnį, kuris dengia vyzdį ir rainelę (ragenos randas, ragenos degeneracija), arba ploną membraną, dengiančią akies priekinę dalį (junginės randas).
- Akies uždegimas, dėl kurio vokas prilimpa prie akies obuolio (simblefaronas).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai išvardyti toliau. Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas
- Kraujavimas iš nosies (epistaksė)
- Plaukų slinkimas (alopecija)
- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija)
- Viduriavimas
- Vidurių užkietėjimas
- Sumažėjęs apetitas
- Nuovargis
- Pilvo skausmas
- Išbėrimas
- Akių sausumas
- Vėmimas
- Karščiavimas (pireksija)

- Energijos stoka (astenija)
- Odos sausumas arba niežėjimas (niežulys)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Akių sudirginimas
- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (neutropenija)
- Uždegimas, paveikiantis akies voką (blefaritas) arba akies voko liaukas (meibomianitas)
- Akies niežėjimas (akies pruritas)
- Akies paraudimas (akies hiperemija) arba plonos membranos, kuri dengia priekinę akies dalį paraudimas (junginės hiperemija)
- Audinio, esančio tarp vidinės voko pusės ir baltosios akies dalies, uždegimas (episkleritas)

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Skaidraus sluoksnio, dengiančio vyzdį ir rainelę, pažeidimas, sudirginimas, drumstumas ar išplonėjimas (ragenos erozija, ragenos dėmių nusidažymas, keratopatija, ragenos sudirginimas, ragenos drumstumas, ragenos išplonėjimas)
- Blakstienų įaugimas į akį (trichiazė)
- Karščiavimas kartu su mažu baltųjų kraujo ląstelių skaičiumi (febrilinė neutropenija)
- Plonos membranos, dengiančios priekinę akies dalį, pažeidimas, patinimas ar uždegimas (junginės sutrikimas, junginės erozija, junginės nubrozdinimas, junginės edema, neinfekcinis konjunktyvitas)
- Akies voko patinimas, paraudimas ar traiškanų susidarymas (voko edema, voko patinimas, voko eritema, voko krašto traiškanos)
- Blakstienų iškritimas (madarozė)
- Akies voko liaukų funkcijos sutrikimas (meibomo liaukų funkcijos sutrikimas)
- Patinimas aplink akį (periorbitinė edema)
- Guzelis ant akies voko (chalazionas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tivdak

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies nelaikykite pakartotiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tivdak sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tisotumabas vedotinas
- Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 40 mg tisotumabo vedotino

– Paruošus, kiekviename tirpalo mililitre yra 10 mg tisotumabo vedotino

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė ir D-manitolis

Tivdak išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tivdak milteliai infuzinio tirpalo koncentratui yra baltas arba balkšvas liofilizuotas gumulėlis arba milteliai.

Tivdak tiekiamas dėžutėje, kurioje yra 1 stiklinis flakonas.

Registruotojas ir Gamintojas

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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
Tel: +45 89 88 95 37
EURmedinfo@genmab.com

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Paruošimo ir suleidimo instrukcija

Ruošimas vienadoziame flakone

1. Laikykitės citotoksinių vaistinių preparatų tinkamo ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.
2. Naudokite tinkamus aseptinius metodus, ruošdami ir skieddami dozės tirpalus.

3. Apskaičiuokite rekomenduojamą dozę pagal faktinį pacientės kūno svorį, kad nustatytumėte reikiamą flakonų skaičių.
4. Kiekvieną 40 mg flakoną paruoškite su 4 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 10 mg/ml Tivdak.
5. Lėtai sukiokite kiekvieną flakoną, kol turinys visiškai ištirps. Leiskite paruoštam (-iems) flakonui (-ams) nusistovėti. Nekratykite flakono. Saugokite nuo tiesioginės saulės šviesos.
6. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, ar juose nėra drumzlių ir ar nepakitusi jų spalva, jei tirpalas ir talpyklė leidžia tai padaryti. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, nuo bespalvio iki rusvai geltono, be matomų dalelių. Jeigu flakone yra matomų dalelių arba jo spalva pakitusi, išmeskite jį.
7. Atsižvelgiant į apskaičiuotą dozės kiekį, paruoštą tirpalą reikia iš flakono (-ų) nedelsiant supilti į infuzinį maišelį. Šio vaistinio preparato sudėtyje nėra konservanto. Jei nevartojama iš karto, paruoštus flakonus galima laikyti iki 24 valandų šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje arba kambario temperatūroje (nuo 9 °C iki 25 °C) ne ilgiau kaip 8 valandas iki praskiedimo. Negalima užšaldyti. Išmeskite flakonus su paruoštu tirpalu, kurie nebuvo panaudoti per rekomenduojamą laikymo trukmę.

Skiedimas infuziniame maišelyje

8. Iš flakono (-ų) ištraukite apskaičiuotą dozės kiekį ir supilkite į infuzinį maišelį.
9. Praskieskite Tivdak vienu iš šių tirpalų: gliukozės 50 mg/ml (5 %), natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba Ringerio laktato injekcinio tirpalu. Infuzinio maišelio dydis turi būti toks, kad jo užtekėtų galutinei nuo 0,7 mg/ml iki 2,4 mg/ml Tivdak koncentracijai pasiekti.
10. Išmaišykite praskiestą tirpalą atsargiai apversdami. Nekratykite maišelio. Saugokite nuo tiesioginės saulės šviesos.
11. Prieš vartojimą apžiūrėkite infuzinį maišelį, ar nėra dalelių arba spalvos pokyčių. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, nuo bespalvio iki rusvai geltono, be matomų dalelių. Jei tirpale yra dalelių arba jo spalva pakitusi, infuzinio maišelio nenaudokite.
12. Vienadoziuose flakonuose likusį nesuvartotą vaistinio preparato kiekį išmeskite.

Suleidimas

13. Įsitikinkite, kad buvo sulašinti steroidiniai ir vazokonstriktiniai akių lašai (žr. 4.2 skyrių).
14. Po vazokonstriktinių akių lašų sulašinimo ant akių uždėkite šaltus kompresus, palikite juos infuzijos metu ir 30 minučių po infuzijos. Infuzijos metu šaltus kompresus keiskite, kai reikia, kad vieta apie akis išliktų vėsi (žr. 4.2 skyrių).
15. Nedelsdami suleiskite infuziją per 30 minučių per intraveninę liniją su 0,2 µm vidiniu filtru.
16. Jei infuzijos neleidžiate iš karto, laikykite praskiestą Tivdak tirpalą šaldytuve, kaip nurodyta 1 lentelėje. Jei laikymo trukmė šias ribas viršija, išmeskite. Negalima užšaldyti. Išmėgę iš šaldytuvo, praskiestą Tivdak infuzinį tirpalą suleiskite per 4 valandas (įskaitant infuzijos laiką).

1 lentelė. Praskiesto Tivdak tirpalo laikymo šaldytuve sąlygos

Infuzinio tirpalo ruošimui naudotas tirpiklis	Praskiesto Tivdak tirpalo laikymo sąlygos (įskaitant infuzijos trukmę)
Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas	Iki 18 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje
Gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinis tirpalas	Iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje
Ringerio laktato injekcinis tirpalas	Iki 12 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.