

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivdak 40 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 40 mg tisotumaba vedotīna (*tisotumab vedotin*).

Pēc atšķaidīšanas katrs ml infūziju šķīduma satur 10 mg tisotumaba vedotīna.

Tisotumaba vedotīns ir veidots no pilnībā cilvēka IgG1 kappa antivielas, kas konjugēta ar monometilauristatīnu E (MMAE), izmantojot ar proteāzi sašķeļamu vc (valīna-citrulīna) saiti.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balta līdz gandrīz balta liofilizēta masa vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tivdak monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai ar recidivējošu vai metastātisku dzemdes kakla vēzi ar slimības progresēšanu sistēmiskās terapijas laikā vai pēc tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Tivdak drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā. Pirms pirmās infūzijas un atbilstoši klīniskajām indikācijām, acu ārstam jāveic oftalmoloģiskā izmeklēšana, tajā skaitā redzes asuma pārbaude un izmeklēšana ar spraugas lampu (skatīt sadaļu “Acu aprūpe” šī apakšpunkta beigās un 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā Tivdak deva ir 2 mg/kg (maksimāli līdz 200 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 100 kg) vienu reizi 3 nedēļās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Devas pielāgošana

Ieteicamā Tivdak devas samazināšanas shēma ir norādīta 1. tabulā. Tivdak lietošana pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes devu 0,9 mg/kg.

1. tabula. Devas samazināšanas shēma

	<u>Devas lielums</u>
Sākuma deva	2 mg/kg (maksimāli līdz 200 mg)
Pirmā devas samazināšana	1,3 mg/kg (maksimāli līdz 130 mg)
Otrā devas samazināšana	0,9 mg/kg (maksimāli līdz 90 mg)

Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādīta 2. tabulā. Pacienti, kuriem rodas jauni acu simptomi vai pastiprinās jau esošie simptomi, pēc iespējas ātrāk jānosūta pie acu ārsta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabula. Devas pielāgošana

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Parādīšanās reize	Devas pielāgošana
Keratīts	1. pakāpe	Jebkura	Pārtraukt ārstēšanu, līdz stabilizējas klīniskais stāvoklis, pēc tam atsākt ārstēšanu ar to pašu devu.
	2. pakāpe	Pirmā reize	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt ārstēšanu ar nākamo zemāko devu.
		Otrā reize	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt ārstēšanu ar nākamo zemāko devu. Ja netiek sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pilnībā pārtraukt ārstēšanu.
		Trešā reize	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.
	3. vai 4. pakāpe	Jebkura	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.
Konjunktīvas čūlas	1. vai 2. pakāpe	Pirmā reize	Pārtraukt ārstēšanu, līdz stabilizējas klīniskais stāvoklis, pēc tam atsākt ārstēšanu ar nākamo zemāko devu.
		Sākot no otrās reizes	Pārtraukt ārstēšanu, līdz stabilizējas klīniskais stāvoklis, pēc tam atsākt ārstēšanu ar nākamo zemāko devu. Ja nenotiek stāvokļa stabilizēšanās vai uzlabošanās, pilnībā pārtraukt ārstēšanu.
	3. vai 4. pakāpe	Jebkura	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.
Konjunktīvas vai radzenes rētaudi vai simblefarons	Jebkura pakāpe	Jebkura	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Parādīšanās reize	Devas pielāgošana
Konjunktivīts un citas acu reakcijas	1. pakāpe	Jebkura	Pārtraukt ārstēšanu, līdz stabilizējas klīniskais stāvoklis, pēc tam atsākt ārstēšanu ar to pašu devu.
	2. pakāpe	Pirmā reize	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt ārstēšanu ar to pašu devu.
		Otrā reize	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt ārstēšanu ar nākamo zemāko devu. Ja netiek sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pilnībā pārtraukt ārstēšanu.
		Trešā reize	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.
	3. vai 4. pakāpe	Jebkura	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.
Perifēra neiropātija	2. vai 3. pakāpe	Jebkura (pirmreizēja vai esošā stāvokļa pasliktināšanās)	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, pēc tam atsākt ārstēšanu ar nākamo zemāko devu.
	4. pakāpe	Jebkura	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.
Smagas nevēlamās ādas blakusparādības (ieskaitot Stīvensa Džonsona sindromu (SJS))	Aizdomas (jebkura pakāpe)	Jebkura	Nekavējoties pārtraukt ārstēšanu un konsultēties ar speciālistu, lai apstiprinātu diagnozi.
	Apstiprināta 3. vai 4. pakāpe	Jebkura	Ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

*Toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā vēža institūta Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 5.0 versijai (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* – NCI-CTCAE v.5.0), kurā 1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe ir vidēji smaga, 3. pakāpe ir smaga un 4. pakāpe ir dzīvībai bīstama blakusparādība.

Izlaistas devas

Ja plānotā Tivdak deva tiek izlaista, tā jāievada pēc iespējas ātrāk. Zāļu ievadīšanas grafiks jāpielāgo, lai uzturētu pareizu intervālu starp devām.

Acu aprūpe

Pacientiem jāievēro tālāk norādītie ieteikumi, lai samazinātu nevēlamo acu blakusparādību risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Acu novērtēšana, ko veic ārstējošais ārsts

Pirms katras infūzijas ārstējošajam ārstam ir jāpārbauda pacienta acis, tajā skaitā jānosaka, vai acu kustības ir normālas, un jāizjautā par jebkādiem acu simptomiem. Pacients ir jānosūta pie acu ārsta, ja rodas jebkādi ar acīm saistīti simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lokāli lietojamie, konservantus nesaturošie acu pilieni ar kortikosteroīdiem (piemēram, 0,1% deksametazons 3 reizes dienā vai līdzvērtīgs līdzeklis, ievērojot parakstīšanas norādījumus)

Pacienti jāinformē, ka 1 dienu pirms katras infūzijas jāsāk lietot acu pilieni pa 1 pilienam katrā acī 3 reizes dienā un lietošana jāturpina 3 dienas pēc katras infūzijas, ievērojot parakstīšanas norādījumus.

Lokāli lietojamie, konservantus nesaturošie acu pilieni ar vazokonstriktoriem (piemēram, 0,2% brimonidīna tartrāts pa 3 pilieniem katrā acī vai līdzvērtīgs līdzeklis, ievērojot parakstīšanas norādījumus)

Pilieni jāiepilina katrā acī tieši pirms katras infūzijas.

Atvēsinošas kompreses

Pēc acu pilieņu lietošanas un pirms infūzijas ievadīšanas uz acīm jāuzliek atvēsinošas kompreses un jātur infūzijas laikā un 30 minūtes pēc infūzijas.

Lokāli lietojamie, konservantus nesaturošie pilieni acu mitrināšanai

Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas kursa laikā un 30 dienas pēc pēdējās Tivdak devas ievadīšanas jālieto mitrinoši acu pilieni vairākas reizes dienā.

Kontaktlēcas

Pacientiem jāiesaka izvairīties no kontaktlēcu nēsāšanas visa ārstēšanas kursa laikā, ja vien acu ārsts nav norādījis citādi.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana ≥ 65 gadus veciem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem [kreatinīna klīrenss (CrCL) $> 60\text{--}90$ ml/min] un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL $30\text{--}60$ ml/min) nav nepieciešama. Tisotumaba vedotīns nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL no 15 līdz < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā (CrCL < 15 ml/min) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (atbilstoši Nacionālā vēža institūta aknu darbības traucējumu klasifikācijai kopējais bilirubīna līmenis no > 1 līdz $1,5 \times$ pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) un jebkāds aspartātaaminotransferāzes (ASAT) līmenis vai kopējais bilirubīna līmenis $\leq$ NAR un ASAT $>$ NAR) nav nepieciešama. Tomēr, ņemot vērā, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem sagaidāma iedarbības palielināšanās, jāievēro piesardzība, ārstējot šādus pacientus. Tisotumaba vedotīns nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tivdak drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tivdak ir paredzēts intravenozai lietošanai. Ieteicamā deva jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. Tisotumaba vedotīnu nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Nevēlamās acu blakusparādības

Pacientiem ar dzemdes kakla vēzi, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar tisetumaba vedotīnu, novēroja nevēlamās acu blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visbiežāk novērotās nevēlamās acu blakusparādības bija konjunktivīts, sausas acis, keratīts un blefarīts.

Pirms pirmās infūzijas un klīnisko indikāciju gadījumā pacienti jānosūta pie acu ārsta, lai veiktu pilnu acu izmeklēšanu (tajā skaitā redzes asuma pārbaudi un izmeklēšanu ar spraugas lampu). Pirms katras infūzijas ārstējošajam ārstam ir jāpārbauda pacienta acis, tajā skaitā jānosaka, vai acu kustības ir normālas, un jāizjautā par visiem ar acīm saistītajiem simptomiem. Pacients jāuzrauga, vai nerodas jauni ar acīm saistīti simptomi vai nepastiprinās jau esošie, un nepieciešamības gadījumā pēc iespējas ātrāk jānosūta pie acu ārsta. Pacienti jāinformē, ka nekavējoties jāziņo par jauniem simptomiem vai esošo simptomu pasliktināšanos. Atkarībā no nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpes var būt nepieciešama īslaicīga Tivdak lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai samazinātu nevēlamo acu blakusparādību attīstības risku, pacientiem jāievēro 4.2. apakšpunkta sadaļā "Acu aprūpe" sniegtie norādījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Perifēra neiropātija

Lietojot tisetumaba vedotīnu, ir ziņots par perifēru neiropātiju, tajā skaitā 3. pakāpes notikumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacients jāuzrauga, vai nerodas vispārēji neiropātijas simptomi, piemēram, parestēzija, tirpšanas vai dedzināšanas sajūta, neiropātiskas sāpes, muskuļu vājums vai dzestēzija. Pacientiem, kuriem rodas pirmreizēja perifēra neiropātija vai pastiprinās jau esošie simptomi, var būt nepieciešama devas lietošanas atlikšana, devas samazināšana vai pilnīga Tivdak lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tisetumaba vedotīnu, var rasties smagas nevēlamas ādas blakusparādības, tajā skaitā letāls vai dzīvībai bīstams SJS. Pacienti jāuzrauga, vai nerodas smagu nevēlamu ādas blakusparādību simptomi, kas ietver mērķim līdzīgus bojājumus, ādas reakciju pasliktināšanos, pūslīšu veidošanos uz ādas vai tās lobīšanos, sāpīgas čūlas mutē, degunā, rīklē vai dzimumorgānu rajonā, drudzi vai gripai līdzīgus simptomus un palielinātus limfmezglus. Ja rodas smagu nevēlamu ādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, Tivdak lietošana nekavējoties jāpārtrauc, līdz tiek noskaidrots blakusparādības iemesls. Lai uzlabotu diagnostisko precizitāti un nodrošinātu atbilstošu ārstēšanu, ieteicams savlaicīgi konsultēties ar speciālistu. Tivdak lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc, ja tiek apstiprinātas 3. vai 4. pakāpes smagas nevēlamas ādas blakusparādības, tajā skaitā SJS (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Embriofetālā toksicitāte

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un pētījumos ar dzīvniekiem iegūtajiem datiem, tisetumaba vedotīns, lietojot to grūtniecēm, var radīt kaitējumu auglim, tajā skaitā embriofetālo toksicitāti un strukturālas malformācijas (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Pirms Tivdak lietošanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā, ir jāveic grūtniecības tests. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar Tivdak un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas jāiesaka lietot efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacienti, kuri netika iekļauti klīniskajos pētījumos

Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar šādām slimībām: klīniski nozīmīga, aktīva acs virsmas slimība, rētaina konjunktivīta vai acu SJS epizode anamnēzē, ≥ 2 . pakāpes perifēra neiropātija, klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi vai to riski vai kardiovaskulāri riski (skatīt 5.1. apakšpunktu). Datu trūkuma dēļ tīstotumaba vedotīns šīm populācijām jālieto piesardzīgi, rūpīgi izvērtējot potenciālo ieguvumu/riska attiecību katram pacientam individuāli.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar tīstotumaba vedotīnu nav veikti.

CYP3A4 inhibitori, substrāti un induktori

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Klīniskie pētījumi

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori: lietojot ketokonazolu (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) vienlaicīgi ar citu antivielas-zāļu konjugātu (*antibodydrug conjugate* – ADC), kas saturēja MMAE, pastiprinājās MMAE iedarbība, bet ADC iedarbība nemainījās. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīga lietošana ar tīstotumaba vedotīnu, visticamāk, izraisīs līdzīgu ietekmi uz nekonjugētu MMAE un ADC. Jāievēro piesardzība, ārstēšanā lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus. Pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, ja tīstotumaba vedotīnu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, boceprevīru, klaritromicīnu, kobicistatu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu).

Spēcīgi CYP3A4 induktori: lietojot rifampicīnu (spēcīgs CYP3A4 induktors) vienlaicīgi ar citu ADC, kas saturēja MMAE, samazinājās MMAE iedarbība, bet ADC iedarbība nemainījās. Spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana ar tīstotumaba vedotīnu, visticamāk, izraisīs līdzīgu ietekmi uz nekonjugētu MMAE un ADC.

Jūtīgi CYP3A4 substrāti: lietojot citu ADC, kas saturēja MMAE, vienlaicīgi ar midazolāmu (jutīgs CYP3A4 substrāts), midazolāma iedarbība nemainījās. Tāpat nav sagaidāms, ka tīstotumaba vedotīns varētu ietekmēt citu zāļu, kuras metabolizē CYP3A4 enzīmi, iedarbību.

In vitro pētījumi

Transporta olbaltumvielu sistēmas: MMAE ir P glikoproteīna (Pgp) substrāts, bet ne Pgp inhibitors.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Pirms ārstēšanas ar Tivdak uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāpārbauda grūtniecības iespējamība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 2 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes reproduktīvā vecumā, ārstēšanās laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Tivdak devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par tīstotumaba vedotīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un uz pētījumos ar dzīvniekiem iegūtajiem datiem, tīstotumaba vedotīns, lietojot to grūtniecēm, var radīt kaitējumu embrijam un auglim, tajā skaitā embriofetālo toksicitāti un strukturālas malformācijas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tivdak grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar tisonumaba vedotīnu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tisonumaba vedotīns izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Tivdak un vismaz 3 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem iegūtajiem datiem, tisonumaba vedotīns var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tisonumaba vedotīns mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, nevēlamas acu blakusparādības un perifēra neiropātija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, līdz viņi ir pārliecināti, ka Tivdak nerada nevēlamu ietekmi. Novērtējot pacienta spēju veikt uzdevumus, kuriem nepieciešama spriestspēja, motorās vai kognitīvās prasmes, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ja nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz visu cēloņu nevēlamo notikumu biežumu, kas identificēts klīniskajos pētījumos 425 pacientiem, kuri ārstēšanas perioda laikā (mediāna 3,7 mēneši) saņēma vismaz vienu intravenozu tisonumaba vedotīna devu 2 mg/kg.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 25\%$) bija perifēra neiropātija (39%), slikta dūša (37%), deguna asiņošana (33%), konjunktivīts (32%), alopēcija (31%), anēmija (27%) un caureja (25%).

Smagas (≥ 3 . pakāpe) nevēlamās blakusparādības radās 56% pacientu. Visbiežākās smagās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija anēmija (10%), perifēra neiropātija (6%), nogurums (5%), sāpes vēderā (3%), neitropēnija (3%), vemšana (2%), astēnija (2%) un caureja (2%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 37% pacientu. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija sāpes vēderā (2%), aizcietējums (2%), drudzis (2%), perifēra neiropātija (2%) un vemšana (2%). Letālas blakusparādības radās 2% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta 15% pacientu, kuri lietoja tisonumaba vedotīnu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana ($\geq 2\%$), bija perifēra neiropātija (7%), konjunktivīts (2%) un keratīts (2%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ devas lietošana tika atlikta 37% pacientu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika atlikta devas lietošana ($\geq 2\%$), bija konjunktivīts (6%), perifēra neiropātija (6%) un keratīts (3%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ deva tika samazināta 25% pacientu; visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta deva ($\geq 2\%$), bija perifēra neiropātija (6%), konjunktivīts (5%) un keratīts (3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar tisotumaba vedotīnu, ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteicamajam terminam (skatīt 3. tabulu). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši to sastopamības biežuma kategorijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to biežuma samazināšanās secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	anēmija
	Bieži	neitropēnija
	Retāk	febrila neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	perifēra neiropātija ¹
Acu bojājumi	Ļoti bieži	konjunktivīts, sausa acs ² , keratīts
	Bieži	acs kairinājums ³ , blefarīts, punktveida keratīts, čūlainais keratīts, acs nieze, acs hiperēmija, konjunktīvas čūla, entropija, konjunktīvas hiperēmija, episklerīts, meibomianīts
	Retāk	radzenes erozija, trihiāze, radzenes krāsas maiņa pēc krāsošanas ar audu krāsām, konjunktīvas rēta, keratopātija, konjunktīvas bojājumi, konjunktīvas erozija, plakstiņu tūska, madaroze, Meiboma dziedzeru disfunkcija, periorbitāla tūska, simblefarons, halazions, konjunktīvas abrāzija, konjunktīvas tūska, radzenes deģenerācija, radzenes kairinājums, radzenes apduļķojums, radzenes rēta, radzenes biežuma samazināšanās, plakstiņa apsārtums, plakstiņu malu kreveles, neinfekciozs konjunktivīts, plakstiņa pietūkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	deguna asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	slikta dūša ⁴ , caureja ⁵ , aizcietējums, sāpes vēderā ⁶ , vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	alopēcija, izsitumi ⁷ , nieze
	Retāk	daudzformu eritēma, bullozs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	nogurums, drudzis, astēnija

¹Perifēra neiropātija ietver perifēru sensoro neiropātiju, perifēru neiropātiju, parestēziju, perifēru sensoromotoro neiropātiju, muskuļu vājumu, perifēru motoro neiropātiju, hipestēziju, gaitas traucējumus, neiralģiju, dedzinošu sajūtu, demielinizējošu polineiropātiju, neitrotoksicitāti, polineiropātiju, maņu zudumu un ādas dedzināšanas sajūtu.

²Sausa acs ietver sausu aci un pastiprinātu asarošanu.

³Acu kairinājums ietver izdalījumus no acīm, acu sāpes, acu kairinājumu un acu tūska.

⁴Slikta dūša ietver sliktu dūšu un rīstīšanos.

⁵Caureja ietver caureju un gastroenterītu.

⁶Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomfortu vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā un vēdera jutīgumu.

⁷Izsitumi ietver izsitumus, makulopapulārus izsitumus, eritēmu, ekzēmu, makulārus izsitumus, aknei līdzīgu dermatītu, pustulozus izsitumus, nātreni, dermatītu, alerģisku dermatītu, eritematozus izsitumus, ādas kairinājumu un ādas toksicitāti.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamās acu blakusparādības

Nevēlamās acu blakusparādībās radās 55% no 425 pacientēm ar dzemdes kakla vēzi, kuras klīniskos pētījumos tika ārstētas ar tisotumaba vedotīnu. Visbiežāk novērotās nevēlamās acu blakusparādības bija konjunktivīts (32%), sausas acis (17%), keratīts (12%) un blefarīts (5%). 3. pakāpes nevēlamās acu blakusparādības radās 3% pacientu. Par 3. pakāpes čūlaino keratītu ziņots 1,2% pacientu. 4. pakāpes nevēlamās acu blakusparādības, tajā skaitā čūlainais keratīts, radās 0,2% pacientu.

Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes pirmajai nevēlamajai acu blakusparādībai bija 1,2 mēneši (diapazons: no 0 līdz 17,1). Nevēlamo acu blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta 6%, devas lietošana tika atlikta 13%, un deva tika samazināta 12% pacientu. Pacienti, kuriem radās nevēlamās acu blakusparādības, 59% tās pilnībā izzuda un 31% novēroja daļēju uzlabošanos pēdējās kontroles vizītes laikā. Pacienti, kuriem pēdējās kontroles vizītes laikā bija nevēlamās acu blakusparādības, 28% pacientu to smagums nepārsniedza 1. pakāpi, 10% pacientu – 2. pakāpi un 3% pacientu – 3. pakāpi. Pacienti, kuriem blakusparādības izzuda, laika mediāna līdz to izzušanai bija 0,59 mēneši (diapazons: no 0 līdz 12,6) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perifēra neiropātija

Perifēra neiropātija radās 39% no 425 pacientēm ar dzemdes kakla vēzi, kuras klīniskos pētījumos tika ārstētas ar tisotumaba vedotīnu; 6% bija 3. pakāpes blakusparādības. Visbiežāk sastopamie perifēras neiropātijas gadījumi, ņemot vērā visas smaguma pakāpes, bija perifēra sensorā neiropātija (23%), perifēra neiropātija (5%), parestēzija (4%), perifēra sensoromotorā neiropātija (3%) un muskuļu vājums (3%).

Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes pirmajai perifēras neiropātijas blakusparādībai bija 2,4 mēneši (diapazons: no 0 līdz 11,3). Pacienti, kuriem radās perifēra neiropātija, 18% tā pilnībā izzuda un 21% novēroja daļēju uzlabošanos pēdējās kontroles vizītes laikā. Pacienti, kuriem pēdējās kontroles vizītes laikā bija perifēra neiropātija, 45% pacientu tās smagums nepārsniedza 1. pakāpi, 27% pacientu – 2. pakāpi un 10% pacientu – 3. pakāpi. Pacienti, kuriem blakusparādības izzuda, laika mediāna līdz to izzušanai bija 0,72 mēneši (diapazons: no 0 līdz 20,7) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smagas nevēlamās ādas blakusparādības

Smagas nevēlamās ādas blakusparādības, tajā skaitā daudzformu eritēma (0,7%), bullozs dermatīts (0,5%) un SJS (0,5%) radās 1,6% no 425 pacientēm ar dzemdes kakla vēzi, kuras klīniskos pētījumos tika ārstētas ar tisotumaba vedotīnu. 3. un augstākas pakāpes smagas nevēlamās ādas blakusparādības radās 0,5% pacientu, tajā skaitā 1 pacientam bija letāls iznākums.

Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes pirmajai smagai nevēlamai ādas blakusparādībai bija 0,2 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 0,9). Pacienti, kuriem radās smagas nevēlamās ādas blakusparādības, 43% tās bija pilnībā izzudušas līdz pēdējai kontroles vizītei. Pacienti, kuriem blakusparādības izzuda, laika mediāna līdz to izzušanai bija 0,79 mēneši (diapazons: no 0,5 līdz 2,3).

Nevēlamās kuņģa un zarnu trakta blakusparādības

Slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā un vemšana bija visizplatītākie visu pakāpju kuņģa un zarnu trakta traucējumi, par kuriem ziņots 425 pacientēm ar dzemdes kakla vēzi, kuras tika ārstētas ar tisotumaba vedotīnu. Slikta dūša radās 37% pacientu, un 1% pacientu tā bija 3. un augstākas pakāpes blakusparādība. Caureja radās 25% pacientu, un 2% pacientu tā bija 3. un augstākas pakāpes blakusparādība. Aizcietējums radās 24% pacientu, un 1% pacientu tā bija 3. un augstākas pakāpes blakusparādība. Vēdera sāpes radās 22% pacientu, un 3% pacientu tā bija 3. un augstākas pakāpes

blakusparādība. Vemšana radās 20% pacientu, un 2% pacientu tā bija 3. un augstākas pakāpes blakusparādība.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

60 (14%) no 425 pacientēm ar dzemdes kakla vēzi, kuras klīniskos pētījumos tika ārstētas ar tisotumaba vedotīnu, bija ≥ 65 gadus vecas. 3. un augstākas pakāpes blakusparādības radās 60% pacientu ≥ 65 gadu vecumā un 55% pacientu < 65 gadu vecumā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 35% pacientu ≥ 65 gadu vecumā un 38% pacientu < 65 gadu vecumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Antidots, ko lietot tisotumaba vedotīna pārdozēšanas gadījumā, nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamās blakusparādības, un jāveic simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATK kods: L01FX23

Darbības mehānisms

Tisotumaba vedotīns ir antivielas zāļu konjugāts (*antibodydrug conjugate* – ADC), kura darbība ir vērsta pret audu faktoru (*tissue factor* – TF) – šūnas virsmas proteīnu, kas ir ekspresēts uz dažādu norobežotu audzēju virsmas lielākā daudzumā nekā normālos audos. MMAE ir neliela, mikrotubuļus bojājoša molekula, kas pievienota antivielai, izmantojot ar proteāzi sašķeļamu saiti. Tisotumaba vedotīns piesaistās TF ekspresējošām audzēja šūnām, ADC-TF komplekss internalizējas, un pēc proteolītiskas šķelšanās lokāli atbrīvojas MMAE. MMAE izjauc aktīvi dalošos šūnu mikrotubuļu tīklu, izraisot šūnu cikla apstāšanos un apoptotisku šūnu nāvi.

In vitro ir pierādīta šāda tisotumaba un/vai tisotumaba vedotīna iedarbība: TF ekspresējošo šūnu tieša citotoksicitāte, blakus esošo šūnu citotoksicitāte, no antivielām atkarīgā šūnu citotoksicitāte, no antivielām atkarīga šūnu fagocitoze un imunogēna šūnu nāve.

Imūngenitāte

Bieži tika atklātas antivielas pret zālēm (anti-drug antibodies – ADA) (5% klīniskajos pētījumos). ADA ietekme uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu netika konstatēta, taču dati joprojām ir ierobežoti.

Sirds elektrofizioloģija

Tisotumaba vedotīna (2 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās) ietekme uz QTc intervālu tika izvērtēta 153 pacientiem. Lietojot devu 2 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās, tisotumaba vedotīns neizraisīja klīniski nozīmīgu QTc intervāla pagarināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dzemes kakla vēzis

SGNTV-003

Tisotumaba vedotīna efektivitāte tika novērtēta atklātā, daudzcentru, randomizētā 3. fāzes pētījumā (SGNTV-003) 502 pacientēm ar recidivējošu vai metastātisku dzemes kakla vēzi, kuras iepriekš bija saņēmušas vienu vai divas sistēmiskās terapijas shēmas, kas ietvēra dubultu ķīmijterapiju (iekļaut drīkstēja arī pacientes, kuras iepriekš nebija saņēmušas platīnu saturošus līdzekļus) ar vai bez bevacizumaba un anti-PD-1/PD-L1 līdzekļa, ja tas bija piemērots un pieejams. Pacientes tika randomizētas attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu tisotumaba vedotīnu 2 mg/kg intravenozi vienu reizi 3 nedēļās, vai pētnieka izvēlētu ķīmijterapiju (topotekāns, vinorelbīns, gemcitabīns, irinotekāns vai pemetrekseds) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Randomizācija tika stratificēta pēc funkcionālā stāvokļa atbilstoši Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) klasifikācijai (0 salīdzinājumā ar 1), iepriekšējās bevacizumaba lietošanas (“jā” salīdzinājumā ar “nē”), reģiona (ASV, ES, cits) un iepriekšējās anti-PD1 vai anti-PD-L1 lietošanas (“jā” salīdzinājumā ar “nē”). Audzēja atbildes reakciju novērtēja reizi 6 nedēļās pirmās 30 nedēļas un pēc tam – reizi 12 nedēļās.

Pacientes tika izslēgtas no pētījuma, ja viņām bija primāra neuroendokrīna, limfoida vai sarkomatoīda histoloģiskā atrade, klīniski nozīmīga, aktīva acu virsmas slimība, rētaina konjunktivīta vai acu SJS epizode anamnēzē, ≥ 2 . pakāpes perifēra neiropātija, klīniski nozīmīgi asiņošanas gadījumi vai to riski, tajā skaitā diagnosticēti koagulācijas traucējumi, vaskulīta izraisīta difūza alveolāra asiņošana un diagnosticēta hemorāģiskā diatēze, vai nozīmīgas kardiovaskulāras slimības vai riski.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS) un apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate* – ORR), ko novērtēja pētnieks, izmantojot norobežoto audzēju atbildes reakcijas novērtējuma kritērijus (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – RECIST) v1.1.

502 randomizēto pacientu vecuma mediāna bija 50 gadi (diapazons: no 26 līdz 80); 49% piederēja baltajai rasei, 36% – aziātu rasei un 2% – afroamerikāņu rasei. Septiņpadsmit procenti pacientu bija ≥ 65 gadus veci. Divdesmit procenti pacientu bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes. Sešdesmit trīs procentiem pacientu bija plakanšūnu karcinomas, 32% – adenokarcinomas un 5% – adenoskvamoza audzēja histoloģiskā atrade. Funkcionālais stāvoklis pēc ECOG bija 0 (54%) vai 1 (46%). Sešdesmit viens procents pacientu iepriekš bija saņēmis 1 sistēmiskās terapijas shēmu un 38% iepriekš bija saņēmuši 2 sistēmiskās terapijas shēmas. Sešas pacientes (1,2%) iepriekš nebija saņēmušas un 496 pacientes (99%) iepriekš bija saņēmušas platīnu saturošu ķīmijterapiju recidivējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Sešdesmit četri procenti pacientu bija saņēmuši bevacizumabu, un 27% pacientu bija saņēmuši anti-PD-1 vai anti-PD-L1 kā daļu no iepriekšējās sistēmiskās terapijas.

SGNTV-003 pētījumā, kurā novērošanas perioda ilguma mediāna bija 10,8 mēneši (95% TI: no 10,3 līdz 11,6), tika konstatēta statistiski ticama OS, PFS un ORR uzlabošanās pacientēm, kuras tika ārstētas ar tisotumaba vedotīnu, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Efektivitātes rezultāti ir attēloti 4. tabulā un 1. un 2. attēlā.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti SGNTV-003 pētījumā

Mērķa kritērijs	Tisotumaba vedotīns N = 253	Ķīmijterapija N = 249
Kopējā dzīvildze		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediāna mēnešos (95% TI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,70 (0,54; 0,89)	
Divpusēja p vērtība	0,0038 ¹	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas²		
Pacientu skaits (%) ar notikumiem	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediāna mēnešos (95% TI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Riska attiecība (95% TI)	0,67 (0,54; 0,82)	
Divpusēja p vērtība	< 0,0001 ³	
Apstiprinātas objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR + PR)²		
ORR (%) (95% TI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Atbildes reakcijas ilgums⁴		
Mediāna mēnešos (95% TI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NS)

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; NS = nav sasniegts; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; PR = daļēja atbildes reakcija.

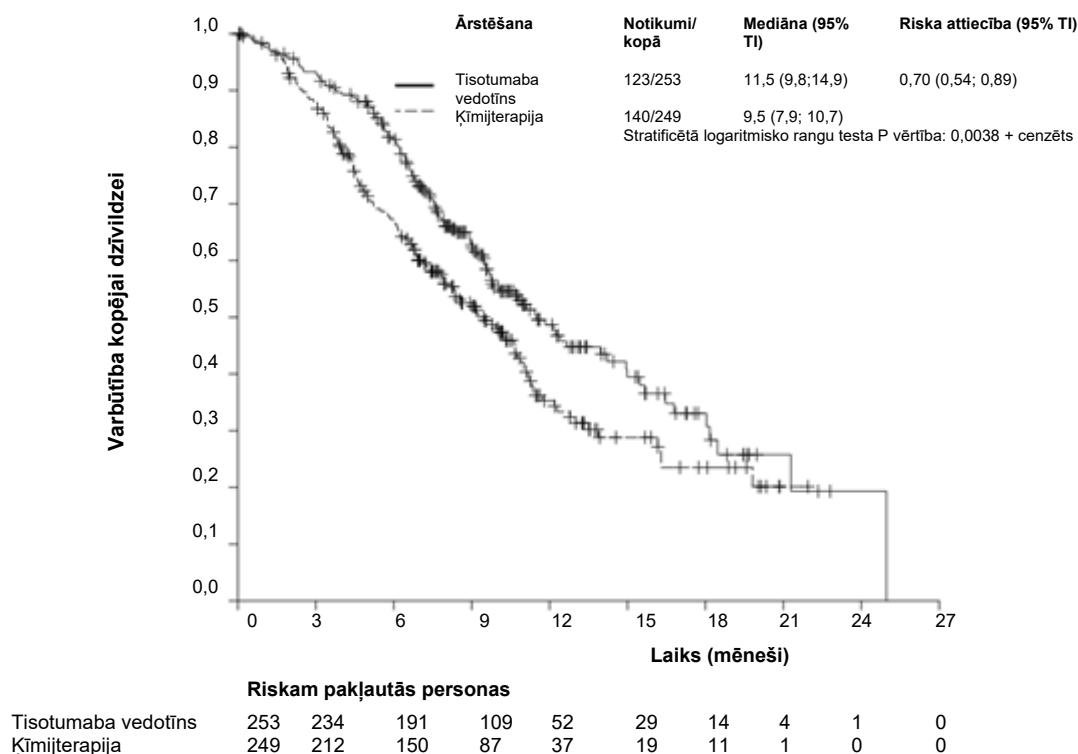
¹Statistiskās ticamības robežvērtība ir 0,0226 (divpusēja)

²Atbilstoši pētnieka novērtējumam, izmantojot RECIST v1.1

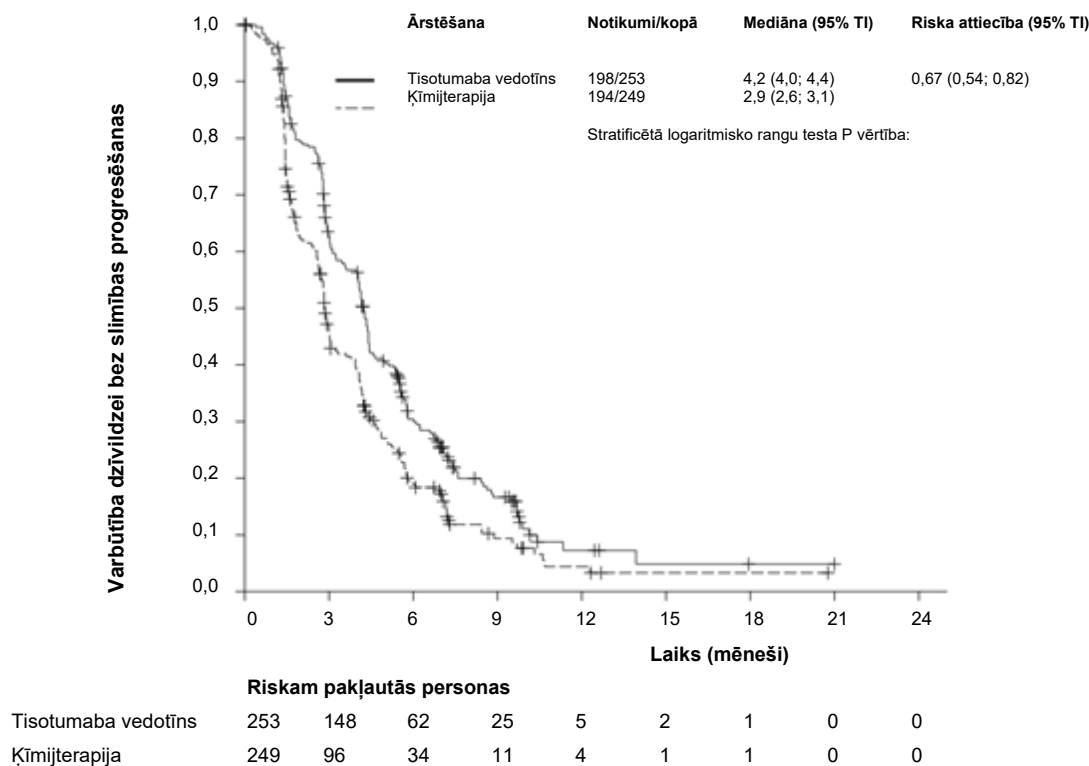
³Statistiskās ticamības robežvērtība ir 0,0453 (divpusēja)

⁴Pamatojas uz pacientiem ar labāko objektīvās atbildes reakcijas rādītāju, kas bija apstiprināts kā pilnīga vai daļēja atbildes reakcija (n = 45 tisotumaba vedotīns, n = 13 ķīmijterapija)

1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne



2. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera likne



OS un PFS efektivitātes rezultāti kopumā bija konsekventi iepriekš noteiktajās pacientu apakšgrupās.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Tivdak visās pediatriskās populācijas apakšgrupās dzemdes kakla vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tisotumaba vedotīna aprēķinātais centrālais izklijes tilpums ir 3,10 l.

In vitro MMAE saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija diapazonā no 68% līdz 82%.

Biotransformācija

Tisotumaba vedotīna katabolisms cilvēkiem nav pētīts; tomēr sagaidāms, ka tas tiks sašķelts līdz maziem peptīdiem, aminoskābēm, nekonjugētam MMAE un ar nekonjugētu MMAE saistītiem metabolītiem. Notiekot proteolītiskai šķelšanai, no tisotumaba vedotīna atbrīvojas MMAE, un *in vitro* MMAE metabolismu galvenokārt nodrošina CYP3A4. *In vivo* dati par dzīvniekiem un cilvēkiem liecina, ka tiek metabolizēta tikai neliela daļa no MMAE, kas atbrīvojas no tisotumaba vedotīna. MMAE metabolītu koncentrācijas cilvēka plazmā nav noteiktas.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tisotumaba vedotīna terminālā eliminācijas pusperioda mediāna ir aptuveni 4,04 dienas un MMAE terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2,56 dienas. Tisotumaba vedotīna aprēķinātais lineārais klīrenss ir 1,42 l/dienā, un aprēķināts, ka pēc

2 mg/kg devas lietošanas aptuveni 60% devas tiek izvadīti pēc lineārā klīrensa (CL) modeļa. Nekonjugētā MMAE aprēķinātais klīrenss ir 42,8 l/dienā. Šķiet, ka MMAE elimināciju ierobežo tā atbrīvošanās ātrums no tīskumaba vedotīna.

Izdalīšanās

Tīskumaba vedotīna izdalīšanās nav pilnībā aprakstīta. Ievadot vienreizēju devu cita ADC, kas satur MMAE, 1 nedēļas laikā ar fēcēm izdalījās 17% no kopējā ievadītā MMAE un ar urīnu – 6%, galvenokārt neizmainītas zāļu vielas veidā. Līdzīgs MMAE izdalīšanās profils sagaidāms pēc tīskumaba vedotīna lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums (no 21 līdz 81 gadam) klīniski nozīmīgi neietekmē tīskumaba vedotīna farmakokinētiku.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, dzimums klīniski nozīmīgi neietekmē tīskumaba vedotīna farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss; CrCL > 60–90 ml/min, n = 142) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–60 ml/min, n = 42) netika konstatētas klīniski nozīmīgas tīskumaba vedotīna un MMAE iedarbības atšķirības, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Smagu nieru darbības traucējumu vai terminālas nieru slimības (ar dialīzi vai bez tās) ietekme uz tīskumaba vedotīna un nekonjugētā MMAE farmakokinētiku nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis no > 1 līdz 1,5 × virs NAR un jebkādas ASAT līmenis vai kopējais bilirubīna līmenis ≤ NAR un ASAT > NAR, n = 58) netika konstatēta klīniski nozīmīga tīskumaba vedotīna iedarbības atšķirība, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, savukārt MMAE iedarbība bija par 37% augstāka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu vai aknu transplantācijas ietekme uz tīskumaba vedotīna vai nekonjugētā MMAE farmakokinētiku nav zināma.

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Novērtējot iedarbības un atbildes reakciju pēc 2 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās lietošanas, lielāka tīskumaba vedotīna iedarbība bija saistīta ar lielāku dažu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu (piemēram, ≥ 2. pakāpes nevēlamās acu blakusparādības), un zemāka iedarbība bija saistīta ar zemāku efektivitāti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumi tika veikti ar tīskumaba vedotīnu koncentrācijā, kas aptuveni 2,3–4,3 reizes pārsniedza laukumu zem līknes [area under the curve – AUC] cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu. Atkārtotu devu pētījumā, lietojot ≥ 3 mg/kg (13 nedēļas), pērtiķiem tika konstatēti ādas bojājumi. Pēc 6 nedēļu atveseļošanās perioda ādas izmaiņas bija pilnībā atgriezeniskas. Gan žurkām, gan Cynomolgus pērtiķiem MMAE un tīskumaba vedotīna lietošana (tikai pērtiķiem, lietojot devu ≥ 3 mg/kg) izraisīja atgriezenisku kaulu smadzeņu toksicitāti un ar to saistītu ietekmi uz perifērajām asins šūnām. Pēc tīskumaba vedotīna terapijas pērtiķiem, lietojot 5 mg/kg (13 nedēļas),

tika konstatēts acu un konjunktīvas apsārtums vai pietūkums (ar vai bez izdalījumiem) un/vai konjunktivīts. Šīs atrades izzuda pēc 6 nedēļu atveseļošanās perioda.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi dzīvniekiem ar tisotumaba vedotīnu vai MMAE nav veikti.

Genotoksicitāte

MMAE konstatēja genotoksisku iedarbību *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu pētījumā; tā pamatā bija aneugēniskais mehānisms.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Speciāli fertilitātes pētījumi dzīvniekiem ar tisotumaba vedotīnu vai MMAE nav veikti. Tomēr atkārtotas devas toksicitātes pētījumu rezultāti liecina, ka tisotumaba vedotīns var pasliktināt vīriešu un sieviešu fertilitāti.

13 nedēļu ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā Cynomolgus pērtiķiem, kuriem lietoja tisotumaba vedotīnu, konstatēja sēklinieku sēklas kanāliņu atrofiju un spermas neesamību, samazinātu spermatozoīdu skaitu un sēklinieka piedēkļu epitēlija vakuolizāciju. Izmaiņas bija saistītas ar sēklinieku lieluma samazināšanos, un tika konstatēts samazināts spermatozoīdu skaits un kustīgums vai to neesamība, lietojot 1 mg/kg, 3 mg/kg un 5 mg/kg devas, kas aptuveni no 0,5 līdz 4 reizēm pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem (pamatojoties uz AUC), lietojot klīniski ieteicamo devu. 3 mg/kg un 5 mg/kg devas lietošanas gadījumā 6 nedēļas pēc devas lietošanas tika konstatēta daļēja ar sēkliniekiem un sēklinieka piedēkļiem saistīto atražu izžušana, bet 1 mg/kg devas lietošanas gadījumā – pilnīga atveseļošanās.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar citiem MMAE saturošiem ADC tika konstatēta ietekme uz olnīcām. Jaunām Cynomolgus pērtiķu mātītēm, lietojot ≥ 3 mg/kg devas vienu reizi nedēļā 4 nedēļas, novēroja nelielu vai mērenu sekundāro un terciāro olnīcu folikulu samazināšanos vai izžušanu. Šī iedarbība izzuda 6 nedēļas pēc zāļu lietošanas beigām, un primārajos folikulos izmaiņas netika konstatētas.

Reproduktivitātes pētījumi dzīvniekiem ar tisotumaba vedotīnu, lai novērtētu tā ietekmi uz reproduktivitāti un augļa attīstību, nav veikti. Pamatojoties uz darbības mehānismu un atradēm pētījumos ar dzīvniekiem, tisotumaba vedotīns, lietojot grūtniecības laikā, var izraisīt kaitējumu embrijam un auglim. MMAE intravenoza lietošana grūsnām žurkām organoģenēzes periodā (6. un 13. gestācijas dienā) palielināja pilnīgas grūtniecības rezorbcijas gadījumu skaitu, spontāno abortu skaitu, priekšlaicīgu dzemdību skaitu, augļa bojāejas gadījumu skaitu un teratogēnu embriofetālo toksicitāti, lietojot 0,2 mg/kg devu (aptuveni 0,5 reizes pārsniedz laukumu zem līknes (AUC) cilvēkam, lietojot ieteicamo devu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
D-mannīts

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi

Sagatavots šķīdums flakonā

Sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C un līdz 8 stundām temperatūrā no 9 °C līdz 25 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties, ja vien sagatavošanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

Atšķaidīts šķīdums infūzijas maisā

Atšķaidītā šķīduma pierādītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir norādīta 5. tabulā.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

5. tabula. Atšķaidīta Tivdak šķīduma uzglabāšanas apstākļi ledusskapī

Infūzijas pagatavošanai izmantotais šķīdinātājs	Atšķaidīta Tivdak šķīduma uzglabāšanas apstākļi (ieskaitot infūzijas laiku)
9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām	Līdz 18 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C
50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdums injekcijām	Līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C
Ringera laktāta šķīdums injekcijām	Līdz 12 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml 1. klases stikla flakons ar pelēku butilgumijas aizbāzni (korķis ar virspuses plāksnīti) un 20 mm blīvējums ar sudraba krāsas alumīnija vāciņu un sarkanbrūnu disku. Katra kastīte satur 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīduma sagatavošana vienas devas flakonā

1. Ievērojiet procedūras par pareizu rīkošanos ar citotoksiskām zālēm un to likvidēšanu.
2. Šķīduma sagatavošanas laikā lietojiet atbilstošu aseptisko tehniku.
3. Aprēķiniet ieteicamo devu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu.
4. Katram 40 mg flakonam pievienojiet 4 ml sterila ūdens injekcijām, lai iegūtu Tivdak 10 mg/ml.
5. Lēnām virpiniet katru flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Ļaujiet flakonā(-os) esošajam šķīdumam nosēsties. Nekratiet flakonu. Nenovietojiet tiešā saules gaismā.
6. Pirms lietošanas parenterāli ievadāmās zāles jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņas, ja vien to pieļauj šķīdums un iepakojums. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai

- viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz brūngandzeltenam un bez redzamām daļiņām. Izmetiet visus flakonus ar redzamām daļiņām vai šķīduma krāsas izmaiņām.
7. Pamatojoties uz aprēķināto devu, sagatavotais šķīdums no flakona(-iem) nekavējoties jāpievieno infūzijas maisam. Šīs zāles nesatur konservantus. Ja zāles neizlieto nekavējoties, pirms atšķaidīšanas sagatavotos flakonus var uzglabāt ledusskapī līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā (no 9 °C līdz 25 °C) līdz 8 stundām. Nesasaldēt. Izmetiet neizlietotos flakonus ar sagatavoto šķīdumu, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz ieteikto.

Atšķaidīšana infūzijas maisā

8. Izvelciet aprēķināto sagatavotā šķīduma devu no flakona(-iem) un pievienojiet infūzijas maisam.
9. Atšķaidiet Tivdak ar kādu no šiem šķīdumiem: 50 mg/ml (5%) dekstrozes, 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu injekcijām. Infūzijas maisa tilpumam jābūt tādām, lai varētu pievienot pietiekami daudz šķīdinātāja un iegūt Tivdak galīgo koncentrāciju no 0,7 mg/ml līdz 2,4 mg/ml.
10. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, uzmanīgi apgriežot maisu. Nekratiet maisu. Nenovietojiet tiešā saules gaismā.
11. Pirms lietošanas pārbaudiet infūzijas maisu, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņas. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz brūngandzeltenam un bez redzamām daļiņām. Nelietojiet infūzijas maisu, ja tajā ir redzamas daļiņas vai šķīdums ir mainījies krāsu.
12. Iznīciniet vienas devas flakonos palikušo neizmantoto daļu.

Lietošana

13. Pārliecinieties, vai pacients ir lietojis acu pilienus ar steroīdiem un vazokonstriktoriem (skatīt 4.2. apakšpunktu).
14. Pēc vazokonstriktorus saturošu acu pilienu lietošanas uzlieciet atvēsinošas kompreses, pilnībā pārklājot acis, un atstājiet tās uz acīm infūzijas laikā un 30 minūtes pēc infūzijas. Ja nepieciešams, infūzijas laikā nomainiet atvēsinošās kompreses, lai nodrošinātu, ka acu zona ir vēsa (skatīt 4.2. apakšpunktu).
15. Nekavējoties ievadiet infūziju 30 minūšu laikā, izmantojot intravenozo sistēmu ar integrētu 0,2 µm filtru.
16. Ja infūzija netiek veikta nekavējoties, uzglabājiet atšķaidīto Tivdak šķīdumu ledusskapī, kā norādīts 5. tabulā (skatīt 6.3. apakšpunktu). Izmetiet, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz norādīto laika periodu. Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja ievadiet atšķaidīto Tivdak infūziju šķīdumu 4 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku).

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1911/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 28. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tivdak 40 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
tisotumab vedotīn

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 40 mg tisotumaba vedotīna (tisotumab vedotīn). Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 10 mg tisotumaba vedotīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: D-mannītu, L-histidīnu, L-histidīna hidrochlorīda monohidrātu, saharozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc sagatavošanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1911/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tivdak 40 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
tisotumab vedotin
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tivdak 40 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai tisotumab vedotīn

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tivdak un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tivdak ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts Tivdak
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tivdak
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tivdak un kādam nolūkam to lieto

Tivdak ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu tisotumaba vedotīnu.

To lieto pieaugušajiem dzemdes kakla vēža ārstēšanai. Tivdak nozīmē pacientiem, kuriem vēzis parādās atkārtoti vai ir izplatījies pēc iepriekšējās pretvēža terapijas.

Tivdak aktīvā viela ir monoklonālā antivielas (olbaltumvielas veids, kas paredzēts konkrēta mērķa atpazīšanai un piesaistīšanai), kas ir saistīta ar MMAE, vielu, kas paredzēta vēža šūnu iznīcināšanai. Monoklonālā antivielas piesaistās pie olbaltumvielas, ko sauc par audu faktoru un kas lielā daudzumā sastopams uz daudzu veidu vēža šūnu virsmas, un nogādā MMAE iekšā vēža šūnās. Nokļūstot vēža šūnās, MMAE nogalina vēža šūnas, traucējot to spēju dalīties un augt. Tivdak arī stimulē imūnsistēmu (ķermeņa dabisko aizsardzību), lai tā uzbruktu vēža šūnām, un sagaidāms, ka šī kombinētā iedarbība palēninās slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Tivdak ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Tivdak:

- ja Jums ir alerģija pret tisotumaba vedotīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Pirms Tivdak ievadīšanas pastāstiet ārstam par visām slimībām, tajā skaitā, ja Jums:

- iepriekš ir bijušas redzes traucējumi vai acu bojājumi;
- ir perifēra neiropātija (nervu bojājumi, kas izraisa nejutīgumu vai tirpšanu plaukstās vai pēdās);
- ir aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Acu bojājumi

Tivdak var izraisīt acu bojājumus, tajā skaitā sausas acis, niezošas acis, svešķermeņa sajūtu acī, acu apsārtumu, acu sāpes, pārmērīgu asarošanu, grūtības atvērt acis, izdalījumus no acīm vai sakaltušus izdalījumus ap acīm, acu kairinājumu, dedzināšanas vai durstīšanas sajūtu acīs, redzes pasliktināšanos vai neparastu jutīgumu pret gaismu.

Pirms Tivdak lietošanas, Jūs nosūtīs pie acu ārsta uz acu izmeklēšanu. Ārsts pārbaudīs Jūsu acis pirms katras infūzijas (sistēmas) un iztaujās, vai Jums nav kādas pazīmes vai simptomi, kas varētu liecināt par acu bojājumiem. Jūs var nosūtīt pie acu ārsta, ja Jums parādīsies jaunas pazīmes vai pastiprināsies esošās pazīmes vai simptomi, kas liecina par acu bojājumiem. Parādoties acu bojājumiem, ārsts var īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu vai samazināt devu, līdz pazīmes vai simptomi izzūd. Ja acu bojājumi pastiprinās, ārsts var pilnībā pārtraukt ārstēšanu.

Pirms Tivdak lietošanas uzsākšanas ārsts parakstīs 3 dažādu veidu acu pilienus.

Nemiet acu pilienus līdz uz katru Tivdak ievadīšanas reizi un lietojiet tos, kā norādījis ārsts, lai samazinātu acu bojājumu risku:

- Jums jālieto steroīdu saturoši acu pilieni pa 1 pilienam katrā acī 3 reizes dienā 1 dienu pirms katras infūzijas un 3 dienas pēc katras infūzijas atbilstoši norādījumiem;
- Jums jālieto vazokonstriktoru saturoši acu pilieni katrā acī tieši pirms katras infūzijas;
- Jums jālieto mitrinoši acu pilieni vairākas reizes dienā visu ārstēšanas laiku un 30 dienas pēc pēdējās Tivdak devas ievadīšanas.

Pirms infūzijas Jums uz acīm uzliks atvēsinošas kompreses, un tās jātur uz acīm infūzijas laikā un 30 minūtes pēc tās.

Visa Tivdak ārstēšanas kursa laikā nelietojiet kontaktlēcas, ja vien ārsts nav atļāvis tās lietot.

Nervu bojājumi

Tivdak var izraisīt nervu bojājumus (neiropātiju), piemēram, nejutīguma, tirpšanas vai dedzināšanas sajūtu plaukstās vai pēdās vai muskuļu vājumu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas simptomi, kas raksturīgi nervu bojājumiem. Ja tas notiek, ārsts var īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu vai samazināt devu, līdz simptomi izzūd. Ja simptomi pastiprinās, ārsts var pilnībā pārtraukt ārstēšanu.

Ādas bojājumi

Tivdak var izraisīt smagus ādas bojājumus, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), daudzformu eritēmu (sarkanu plankumu veidošanās uz ādas) un bullozo dermatītu (pūšļu veidošanās uz ādas). Pazīmes un simptomi ietver izsitumus, kas izskatās kā gredzeni (mērķim līdzīgi bojājumi), pūšļus uz ādas vai tās lobīšanos, sāpīgas čūlas vai čūlas mutē, degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū, drudzi vai gripai līdzīgus simptomus un pietūkušus limfmezglus. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas smagas ādas reakcijas pazīmes vai simptomi. Ārsts var īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu, līdz tiek noteikts šo simptomu cēlonis. Ja Jūsu ādas reakcija pasliktinās un tiek apstiprināta kā smaga reakcija, ārsts var pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Tivdak

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu) vai vīrusu infekciju ārstēšanai (piemēram, boceprevīru, kobicistatu, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru), jo tās var palielināt Tivdak daudzumu Jūsu asinīs. Ja parasti lietojat šīs zāles, ārsts var tās nomainīt un parakstīt Jums citas zāles lietošanai ārstēšanas laikā.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles pret bakteriālām infekcijām (piemēram, klaritromicīnu, telitromicīnu, rifampicīnu), jo tās var palielināt vai samazināt Tivdak daudzumu Jūsu asinīs. Ja parasti lietojat šīs zāles, ārsts var tās nomainīt un parakstīt Jums citas zāles lietošanai ārstēšanas laikā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Tivdak var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece.

Ja esat sievietē, kurai jālieto Tivdak un kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanās laikā un vismaz 2 mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja esat vīrietis, kuram jālieto Tivdak, un Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, ārstēšanās laikā un vismaz 4 mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu, lai noskaidrotu, kuras kontracepcijas metodes Jums ir piemērotas.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā un varētu kaitēt Jūsu bērnam. Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un vismaz 3 nedēļas pēc Tivdak lietošanas pārtraukšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja ārstēšanas laikā jūtaties slikti.

3. Kā tiek ievadīts Tivdak

Tivdak Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā, un ārstēšanu uzraudzīs ārsts ar pieredzi šādu zāļu lietošanā.

Cik daudz Tivdak Jūs saņemsiet

Ieteicamā šo zāļu deva ir 2 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas (maksimāli līdz 200 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ≥ 100 kg), ko ievada vienu reizi 3 nedēļās. Ārsts noteiks, cik daudz ārstēšanas reižu Jums būs nepieciešamas.

Kā Jums ievadīs Tivdak

Tivdak Jums ievadīs infūzijas (sistēmas) veidā vēnā 30 minūšu laikā. Blakusparādību gadījumā ārsts var samazināt devu, uz laiku pārtraukt vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Tivdak. Infūzijas laikā un 30 minūtes pēc infūzijas Jums uz acīm būs uzliktas atvēsinošas kompreses.

Ja esat izlaidusi Tivdak devu

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām vizītēm un saņemtu Tivdak. Ja Jūs esat izlaidusi vizīti, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, lai ieplānotu nākamās devas ievadīšanu.

Ja pārtraucat lietot Tivdak

Nepārtrauciet Tivdak lietošanu, ja neesat to pārrunājusi ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana var pārtraukt zāļu iedarbību.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas iespējamās blakusparādības var būt nopietnas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- acs priekšpusi pārklājošās plānās membrānas iekaisums (konjunktivīts) vai zīlīti un varavīksneni pārklājošā caurspīdīgā slāņa iekaisums (keratīts);
- nervu bojājumi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas nejutīguma, tirpšanas vai dedzinoša sajūta plaukstās vai pēdās vai arī muskuļu vājums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zīlīti un varavīksneni pārklājošā caurspīdīgā slāņa bojājums vai čūlas (punktveida keratīts, čūlainais keratīts) vai acs priekšpusi pārklājošās plānās membrānas bojājums vai čūlas (konjunktīvas čūla);
- plakstiņa iegriešanās uz iekšpusi (entropija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- smagas ādas reakcijas. Šīs zāles var izraisīt tādas ādas reakcijas kā Stīvensa Džonsona sindromu (SJS), daudzformu eritēmu (sarkanu plankumu veidošanās uz ādas) un bullozo dermatītu (pūšļu veidošanās uz ādas). Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šīm smagas ādas reakcijas pazīmēm vai simptomiem: ādas reakcijas, kas izskatās kā gredzeni (mērķim līdzīgi bojājumi), izsitumi vai nieze, kas pasliktinās, pūšļi uz ādas vai tās lobīšanās, sāpīgas čūlas vai čūlas mutē, degunā, rīklē vai dzimumorgānu apvidū, drudzis vai gripai līdzīgi simptomi un pietūkuši limfmezgli;
- rētu veidošanās un izmaiņas dzidrajā slānī, kas pārklāj zīlīti un varavīksneni (radzenes rēta, radzenes deģenerācija), vai plānajā membrānā, kas pārklāj acs priekšējo daļu (konjunktīvas rēta);
- acs iekaisums, kura dēļ plakstiņš pielīp pie acs ābola (simblefarons).

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir norādītas tālāk. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- deguna asiņošana;
- matu izkrišana (alopēcija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- caureja;
- aizcietējums;
- samazināta ēstgriba;
- nogurums;
- sāpes vēderā;
- izsitumi;
- sausa acs;
- vemšana;
- drudzis (pireksija);
- enerģijas trūkums (astēnija);

- sausa vai niezoša āda.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- acu kairinājums;
- samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija);
- plakstiņa iekaisums (blefarīts) vai plakstiņa dziedzeru iekaisums (meibomianīts);
- acs nieze;
- acs apsārtums (acs hiperēmija) vai acs priekšpusi pārklājošās plānās membrānas apsārtums (konjunktīvas hiperēmija);
- audu iekaisums starp plakstiņa iekšējo virsmu un acs balto daļu (episklerīts).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- zīlīti un varavīksneni pārklājošā caurspīdīgā slāņa bojājumi, kairinājums, apduļķošanās vai biezuma samazināšanās (radzenes erozija, radzenes krāsas maiņa pēc krāsošanas ar audu krāsām, keratopātija, radzenes kairinājums, radzenes apduļķošanās, radzenes biezuma samazināšanās);
- skropstu augšana uz iekšpusi pret aci (trihiaze);
- drudzis ar zemu balto asins šūnu skaitu (febrila neitropēnija);
- acs priekšpusi pārklājošās plānās membrānas bojājumi, pietūkums vai iekaisums (konjunktīvas bojājumi, konjunktīvas erozija, konjunktīvas abrāzija, konjunktīvas tūska, neinfekciozs konjunktivīts);
- plakstiņa pietūkums, apsārtums vai kreveles veidošanās (plakstiņa tūska, plakstiņa eritēma, plakstiņu malu kreveles);
- skropstu izkrišana (madaroze);
- plakstiņu dziedzeru darbības traucējumi (Meiboma dziedzeru disfunkcija);
- pietūkums ap aci (periorbitāla tūska);
- veidojums uz plakstiņa (krusas grauds).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tivdak

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Neuzglabājiēt infūzijas šķīduma atlikumus atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tivdak satur

- Aktīvā viela ir tisetumaba vedotīns.

- Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 40 mg tisotumaba vedotīna.
- Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 10 mg tisotumaba vedotīna.

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze un D-mannīts.

Tivdak ārējais izskats un iepakojums

Tivdak pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir balta līdz gandrīz balta liofilizēta masa vai pulveris.

Tivdak tiek piegādāts kastītē, kas satur 1 stikla flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi sagatavošanai un lietošanai

Šķīduma sagatavošana vienas devas flakonā

1. Ievērojiet procedūras par pareizu rīkošanos ar citotoksiskām zālēm un to likvidēšanu.
2. Šķīduma sagatavošanas laikā lietojiet atbilstošu aseptisko tehniku.
3. Aprēķiniet ieteicamo devu, ņemot vērā pacienta faktisko ķermeņa masu, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu.
4. Katram 40 mg flakonam pievienojiet 4 ml sterila ūdens injekcijām, lai iegūtu Tivdak 10 mg/ml.
5. Lēnām virpiniet katru flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Ļaujiet flakonā(-os) esošajam šķīdumam nosēsties. Nekratiet flakonu. Nenovietojiet tiešā saules gaismā.
6. Pirms ievadīšanas parenterālās zāles vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un šķīdums nav mainījis krāsu, ja vien to pieļauj šķīdums un iepakojums. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz brūngandzeltenam un bez redzamām daļiņām. Izmetiet visus flakonus ar redzamām daļiņām vai šķīduma krāsas izmaiņām.
7. Pamatojoties uz aprēķināto devu, sagatavotais šķīdums no flakona(-iem) nekavējoties jāpievieno infūzijas maisam. Šīs zāles nesatur konservantus. Ja zāles neizlieto nekavējoties, pirms atšķaidīšanas sagatavotos flakonus var uzglabāt ledusskapī līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā (no 9 °C līdz 25 °C) līdz 8 stundām. Nesasaldēt. Izmetiet neizlietotos flakonus ar sagatavoto šķīdumu, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz ieteikto.

Atšķaidīšana infūzijas maisā

8. Izvelciet aprēķināto sagatavotā šķīduma devu no flakona(-iem) un pievienojiet infūzijas maisam.
9. Atšķaidiet Tivdak ar kādu no šiem šķīdumiem: 50 mg/ml (5%) dekstrozes, 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu injekcijām. Infūzijas maisa tilpumam jābūt tādām, lai varētu pievienot pietiekami daudz šķīdinātāja un iegūt Tivdak galīgo koncentrāciju no 0,7 mg/ml līdz 2,4 mg/ml.
10. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, uzmanīgi apgriežot maisu. Nekratiet maisu. Nenovietojiet tiešā saules gaismā.
11. Pirms lietošanas pārbaudiet infūzijas maisu, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņas. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz brūngandzeltenam un bez redzamām daļiņām. Nelietojiet infūzijas maisu, ja tajā ir redzamas daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.
12. Iznīciniet vienas devas flakonus palikušo neizmantoto daļu.

Lietošana

13. Pārliecinieties, vai pacients ir lietojis acu pilienus ar steroīdiem un vazokonstriktoriem (skatīt 4.2. apakšpunktu).
14. Pēc vazokonstriktorus saturošu acu pilienu lietošanas uzlieciet atvēsinošas kompreses, pilnībā pārklājot acis, un atstājiet tās uz acīm infūzijas laikā un 30 minūtes pēc infūzijas. Ja nepieciešams, infūzijas laikā nomainiet atvēsinošas kompreses, lai nodrošinātu, ka acu zona ir vēsa (skatīt 4.2. apakšpunktu).
15. Nekavējoties ievadiet infūziju 30 minūšu laikā, izmantojot intravenozo sistēmu ar integrētu 0,2 µm filtru.
16. Ja infūzija netiek veikta nekavējoties, uzglabājiet atšķaidīto Tivdak šķīdumu ledusskapī, kā norādīts 1. tabulā. Izmetiet, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz norādīto laika periodu. Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja ievadiet atšķaidīto Tivdak infūziju šķīdumu 4 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku).

1. tabula. Atšķaidīta Tivdak šķīduma uzglabāšanas apstākļi ledusskapī

Infūzijas pagatavošanai izmantotais šķīdinātājs	Atšķaidīta Tivdak šķīduma uzglabāšanas apstākļi (ieskaitot infūzijas laiku)
9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām	Līdz 18 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C
50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdums injekcijām	Līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C
Ringera laktāta šķīdums injekcijām	Līdz 12 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.