

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tivdak 40 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 40 mg tizotumabu vedotinu.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml infuzního roztoku 10 mg tizotumabu vedotinu.

Tizotumab vedotin se skládá z plně humánní protilátky IgG1-kappa konjugované s monomethyl auristatinem E (MMAE) prostřednictvím proteázou štěpitelného linkeru vc (valin-citrulin).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tivdak v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientek s recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla s progresí onemocnění během systémové terapie nebo po ní (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Tivdak má zahájit a vést lékař se zkušenostmi v používání protinádorových terapií. Před první infuzí a podle klinické indikace má oftalmolog provést oftalmologické vyšetření, včetně vyšetření zrakové ostrosti a vyšetření štěrbinovou lampou (viz část „Péče o oči“ na konci tohoto bodu a bodu 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tivdak je 2 mg/kg (až do maximální dávky 200 mg u pacientek s tělesnou hmotností ≥ 100 kg) jednou za 3 týdny až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Úpravy dávky

Doporučený plán snižování dávky přípravku Tivdak je uveden v tabulce 1. Přípravek Tivdak se má trvale vysadit u pacientek, které netolerují dávku 0,9 mg/kg.

Tabulka 1: Plán snižování dávky

	Úroveň dávky
Počáteční dávka	2 mg/kg (až do maximální dávky 200 mg)
První snížení dávky	1,3 mg/kg (až do maximální dávky 130 mg)
Druhé snížení dávky	0,9 mg/kg (až do maximální dávky 90 mg)

Doporučené úpravy dávky při nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 2. Pacientky mají být co nejdříve odeslány k oftalmologovi k posouzení nových nebo zhoršujících se očních příznaků (viz bod 4.4).

Tabulka 2: Úpravy dávky

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Výskyt	Úprava dávky
Keratitida	1. stupeň	Jakýkoli	Odložit dávku, dokud není pacientka klinicky stabilní, poté pokračovat v léčbě se stejnou dávkou.
	2. stupeň	První výskyt	Odložit dávku, dokud není dosaženo $\leq$ 1. stupně, poté pokračovat v léčbě na nejbližší nižší úrovni dávky.
		Druhý výskyt	Odložit dávku, dokud není dosaženo $\leq$ 1. stupně, poté pokračovat v léčbě na nejbližší nižší úrovni dávky. Pokud nedojde k vyřešení na $\leq$ 1. stupeň, trvale vysadit.
		Třetí výskyt	Trvale vysadit.
	3. nebo 4. stupeň	Jakýkoli	Trvale vysadit.
Ulcerace spojivky	1. nebo 2. stupeň	První výskyt	Odložit dávku, dokud není pacientka klinicky stabilní, poté pokračovat v léčbě na nejbližší nižší úrovni dávky.
		Druhý nebo vyšší výskyt	Odložit dávku, dokud není pacientka klinicky stabilní, poté pokračovat v léčbě na nejbližší nižší úrovni dávky. Pokud nedojde ke stabilizaci nebo zlepšení, trvale vysadit.
	3. nebo 4. stupeň	Jakýkoli	Trvale vysadit.
Zjizvení spojivky či rohovky nebo symblefaron	Jakýkoli stupeň	Jakýkoli	Trvale vysadit.

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Výskyt	Úprava dávky
Konjunktivitida a jiné oční reakce	1. stupeň	Jakýkoli	Odložit dávku, dokud není pacientka klinicky stabilní, poté pokračovat v léčbě se stejnou dávkou.
	2. stupeň	První výskyt	Odložit dávku, dokud není dosaženo $\leq 1.$ stupně, poté pokračovat v léčbě se stejnou dávkou.
		Druhý výskyt	Odložit dávku, dokud není dosaženo $\leq 1.$ stupně, poté pokračovat v léčbě na nejbližší nižší úrovni dávky. Pokud nedojde k vyřešení na $\leq 1.$ stupeň, trvale vysadit.
		Třetí výskyt	Trvale vysadit.
	3. nebo 4. stupeň	Jakýkoli	Trvale vysadit.
Periferní neuropatie	2. nebo 3. stupeň	Jakýkoli (nový výskyt nebo zhoršení již existujícího stavu)	Odložit dávku, dokud není dosaženo $\leq 1.$ stupně, poté pokračovat v léčbě na nejbližší nižší úrovni dávky.
	4. stupeň	Jakýkoli	Trvale vysadit.
Závažné kožní nežádoucí účinky (včetně Stevensova–Johnsonova syndromu (SJS))	Podezření (jakýkoli stupeň)	Jakýkoli	Okamžitě přerušit léčbu a kontaktovat specialistu k potvrzení diagnózy.
	Potvrzený 3. nebo 4. stupeň	Jakýkoli	Trvale vysadit.

* Toxicita byla hodnocena v souladu s terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA verze 5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v5.0), kde 1. stupeň je lehký, 2. stupeň je středně těžký, 3. stupeň je těžký a 4. stupeň je život ohrožující.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Tivdak, má být podána co nejdříve. Plán podávání má být upraven tak, aby byl zachován odpovídající interval mezi dávkami.

Péče o oči

Pacientky mají dodržovat následující doporučení ke snížení rizika očních nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Vyšetření očí ošetřujícím zdravotnickým pracovníkem

Před každou infuzí má ošetřující zdravotnický pracovník zkontrolovat oči pacientky, včetně kontroly normálního pohybu očí, a dotázat se na jakékoli oční známky nebo příznaky. Při výskytu jakýchkoli očních známek nebo příznaků má být pacientka odeslána k oftalmologovi (viz bod 4.4).

Lokální kortikosteroidní oční kapky bez konzervačních látek (např. 0,1% dexamethason 3krát denně nebo jeho ekvivalent podle předpisu)

Pacientky mají být instruovány, aby si podávaly 1 kapku do každého oka 3krát denně, počínaje 1. dnem před každou infuzí, a pokračovaly v podávání podle předpisu po dobu 3 dnů po každé infuzi.

Lokální vazokonstrikční oční kapky bez konzervačních látek (např. 0,2%, brimonidin-tartrát 3 kapky do každého oka nebo jeho ekvivalent dle předpisu)

Kapky se mají podávat do každého oka bezprostředně před každou infuzí.

Studené obklady

Po podání očních kapek mají být před začátkem infuze aplikovány chladicí oční polštářky a ty mají být dále používány během infuze a po dobu 30 minut po infuzi.

Lokální zvlhčující oční kapky bez konzervačních látek

Pacientky mají být instruovány, aby si podávaly zvlhčující oční kapky několikrát denně během celé léčby a po dobu 30 dnů po poslední dávce přípravku Tivdak.

Kontaktní čočky

Pacientky mají být poučeny, aby se během celé léčby vyvarovaly nošení kontaktních čoček, pokud jim to nedoporučí jejich oftalmolog.

Zvláštní populace

Starší pacientky

U pacientek ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou [clearance kreatininu (Cl_{cr}) $> 60\text{--}90$ ml/min] a středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} $30\text{--}60$ ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Tizotumab vedotin nebyl hodnocen u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} $15\text{--}< 30$ ml/min) nebo v konečném stadiu renálního onemocnění ($Cl_{cr} < 15$ ml/min) (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $1,5 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN) a jakákoli aspartátaminotransferáza (AST), nebo celkový bilirubin $\leq$ ULN a $AST > ULN$, jak je definováno pomocí kritérií pro poruchu funkce jater Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA), není nutná žádná úprava dávkování. Jelikož se ovšem očekává, že se expozice zvýší u pacientek s lehkou poruchou funkce jater, doporučuje se postupovat při léčbě pacientek s lehkou poruchou funkce jater opatrně. Tizotumab vedotin nebyl hodnocen u pacientek se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tivdak u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Tivdak je určen k intravenóznímu podání. Doporučenou dávku je nutno podat intravenózní infuzí během 30 minut. Tizotumab vedotin se nesmí podávat technikou i.v. push (podání rychlým vstříknutím do žíly) ani formou bolusové injekce.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Oční nežádoucí účinky

U pacientek léčených tizotumabem vedotinem v rámci klinických studií s karcinomem děložního hrdla se vyskytly oční nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Nejčastějšími očními nežádoucími účinky byly konjunktivitida, suché oko, keratitida a blefaritida.

Před první infuzí a podle klinické indikace mají být pacientky odeslány k oftalmologovi na kompletní oční vyšetření (včetně vyšetření zrakové ostrosti a vyšetření šterbinovou lampou). Před každou infuzí má ošetřující zdravotnický pracovník zkontrolovat oči pacientky, včetně kontroly normálního pohybu očí, a dotázat se na jakékoli oční známky nebo příznaky. Pacientky mají být sledovány, zda se u nich nevyskytují nové nebo zhoršující se oční známky a příznaky, a pokud je to opodstatněné, mají být co nejdříve odeslány k oftalmologovi. Pacientky mají být instruovány, aby neprodleně hlásily jakékoli nové nebo zhoršující se oční známky nebo příznaky. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku má být podávání přípravku Tivdak pozastaveno, jeho dávka snížena nebo přípravek Tivdak trvale vysazen (viz bod 4.2).

Pacientky mají dodržovat doporučení uvedená v části „Péče o oči“ bodu 4.2, aby se snížilo riziko očních nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Periferní neuropatie

Při léčbě tizotumabem vedotinem se vyskytla periferní neuropatie, včetně příhod 3. stupně (viz bod 4.8).

Pacientky mají být sledovány, zda se u nich nevyskytují obecné příznaky neuropatie, jako jsou parestezie, brnění nebo pocit pálení, neuropatická bolest, svalová slabost nebo dysestezie. Pacientky, u kterých se vyskytne nová nebo zhoršující se periferní neuropatie, mohou vyžadovat přerušování podávání přípravku Tivdak, snížení jeho dávky nebo trvalé vysazení přípravku Tivdak (viz bod 4.2).

Závažné kožní nežádoucí účinky

U pacientek léčených tizotumabem vedotinem se mohou vyskytnout závažné kožní nežádoucí účinky, včetně příhod fatálního nebo život ohrožujícího SJS. Pacientky mají být sledovány, zda se u nich nevyskytují známky nebo příznaky závažných kožních nežádoucích účinků, které zahrnují terčovitě léze, zhoršení kožních reakcí, tvorbu puchýřů nebo olupování kůže, bolestivé boláky v ústech, nosu, krku či genitální oblasti, horečku nebo příznaky podobající se chřipce a otok lymfatických uzlin. Pokud se vyskytnou známky nebo příznaky závažných kožních nežádoucích účinků, podávání přípravku Tivdak má být okamžitě přerušeno, dokud nebude stanovena příčina reakce. Doporučuje se včasná konzultace s odborníkem, aby se zajistila vyšší přesnost diagnostiky a vhodná léčba. Přípravek Tivdak má být trvale vysazen při potvrzených kožních nežádoucích účincích 3. nebo 4. stupně, včetně SJS (viz bod 4.2).

Embryofetální toxicita

Na základě mechanismu účinku a zjištění ze studií na zvířatech může tizotumab vedotin způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotné ženě, včetně embryofetální toxicity a strukturálních malformací (viz body 4.6 a 5.3). Před zahájením léčby přípravkem Tivdak je třeba u žen ve fertilním věku ověřit jejich možné těhotenství. Ženy s reprodukčním potenciálem mají být poučeny, aby během léčby přípravkem Tivdak a po dobu 2 měsíců po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Pacientky vyloučené z klinických studií

Z klinických studií byly vyloučeny pacientky s následujícími stavy: klinicky významné aktivní onemocnění povrchu očí, jakákoli předchozí epizoda jizevnaté konjunktivitidy nebo očního SJS, periferní neuropatie ≥ 2 . stupně, klinicky významné problémy s krvácením nebo rizika krvácení či kardiovaskulární rizika (viz bod 5.1). Při absenci údajů se má tizotumab vedotin u těchto populací používat s opatrností po pečlivém individuálním zvážení možných přínosů/rizik.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie lékových interakcí s tizotumabem vedotinem nebyly provedeny.

Inhibitory, substráty a induktory CYP3A4

Studie lékových interakcí

Klinické studie

Silné inhibitory CYP3A4: Ketokonazol (silný inhibitor CYP3A4) podávaný současně s jiným konjugátem protilátka–léčivo (ADC), který obsahuje MMAE, zvýšil expozici MMAE, aniž by došlo ke změně expozice ADC. Současné používání silných inhibitorů CYP3A4 s tizotumabem vedotinem by pravděpodobně vedlo k podobným účinkům na nekonjugované MMAE a ADC. Při léčbě silnými inhibitory CYP3A4 je třeba postupovat opatrně. Při podávání tizotumabu vedotinu současně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevirem, klarithromycinem, kobicistatem, indinavirem, itraconazolem, nefazodonem, nelfinavirem, posakonazolem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, telithromycinem, vorikonazolem) se mají pacientky pečlivě sledovat z hlediska výskytu nežádoucích účinků.

Silné induktory CYP3A4: Rifampicin (silný induktor CYP3A4) podávaný současně s jiným ADC, který obsahuje MMAE, snížil expozici MMAE, aniž by došlo ke změně expozice ADC. Současné používání silných induktorů CYP3A4 s tizotumabem vedotinem by pravděpodobně vedlo k podobným účinkům na nekonjugované MMAE a ADC.

Citlivé substráty CYP3A4: Jiný ADC, který obsahuje MMAE a byl podáván současně s midazolamem (citlivým substrátem CYP3A4), neovlivnil expozici midazolamu. Stejně tak se neočekává, že by tizotumab vedotin ovlivnil expozici léků, které jsou metabolizovány enzymy CYP3A4.

Studie in vitro

Systémy transportérů: MMAE je substrátem P-glykoproteinu (P-gp), ale není inhibitorem P-gp.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen a mužů

Před zahájením léčby přípravkem Tivdak je třeba u žen ve fertilním věku ověřit jejich možné těhotenství. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby a po dobu nejméně 2 měsíců po ukončení léčby používaly účinnou antikoncepci.

Muži s partnerkami s reprodukčním potenciálem mají být poučeni, aby během léčby a po dobu nejméně 4 měsíců po poslední dávce přípravku Tivdak používali účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání tizotumabu vedotinu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Na základě mechanismu účinku a zjištění ze studií na zvířatech by mohl tizotumab vedotin způsobit poškození embrya a plodu, pokud je podáván těhotné ženě, včetně embryofetální toxicity a strukturálních malformací (viz bod 5.3).

Přípravek Tivdak lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu tizotumabem vedotinem.

Kojení

Není známo, zda se tizotumab vedotin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Tivdak a po dobu nejméně 3 týdnů po poslední

dávce přerušeno.

Fertilita

Na základě zjištění ze studií na zvířatech může tizotumab vedotin zhoršit fertilitu u mužů a žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tizotumab vedotin má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům, jako jsou oční nežádoucí účinky a periferní neuropatie (viz body 4.4 a 4.8), mají být pacientky poučeny, aby byly opatrné při řízení nebo obsluze strojů, dokud si nebudou jisté, že na ně přípravek Tivdak nemá nepříznivý vliv. Klinický stav pacientky má být zohledněn při posuzování její schopnosti vykonávat úkoly, které vyžadují úsudek nebo motorické či kognitivní dovednosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pokud není uvedeno jinak, jsou frekvence nežádoucích účinků založeny na frekvencích nežádoucích příhod z jakékoli příčiny zjištěných u 425 pacientek, které byly v klinických studiích vystaveny alespoň jedné dávce tizotumabu vedotinu 2 mg/kg intravenózně během mediánu doby trvání 3,7 měsíce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) byly periferní neuropatie (39 %), nauzea (37 %), epistaxe (33 %), konjunktivitida (32 %), alopecie (31 %), anémie (27 %) a průjem (25 %).

Závažné (≥ 3 . stupeň) nežádoucí účinky se vyskytly u 56 % pacientek. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly anémie (10 %), periferní neuropatie (6 %), únava (5 %), bolest břicha (3 %), neutropenie (3 %), zvracení (2 %), astenie (2 %) a průjem (2 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 37 % pacientek. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly bolest břicha (2 %), zácpa (2 %), pyrexie (2 %), periferní neuropatie (2 %) a zvracení (2 %). Fatální nežádoucí účinky se vyskytly u 2 % pacientů.

Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby se vyskytly u 15 % pacientek léčených tizotumabem vedotinem; nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby (≥ 2 %) byly periferní neuropatie (7 %), konjunktivitida (2 %) a keratitida (2 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení dávky se vyskytly u 37 % pacientek; nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení dávky (≥ 2 %) byly konjunktivitida (6 %), periferní neuropatie (6 %) a keratitida (3 %).

Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky se vyskytly u 25 % pacientek; nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky (≥ 2 %) byly periferní neuropatie (6 %), konjunktivitida (5 %) a keratitida (3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií s tizotumabem vedotinem jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů databáze MedDRA (viz tabulka 3). V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle kategorií frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	anémie
	Časté	neutropenie
	Méně časté	febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	periferní neuropatie ¹
Poruchy oka	Velmi časté	konjunktivitida, suché oko ² , keratitida
	Časté	iritace oka ³ , blefaritida, keratitis punctata, ulcerativní keratitida, svědění oka, oční hyperemie, spojivkový vřed, entropium, hyperemie spojivky, episkleritida, meibomianitida
	Méně časté	eroze rohovky, trichiáza, přítomnost vitálního barvení rohovky, spojivková jizva, keratopatie, onemocnění spojivky, eroze spojivky, edém očního víčka, madaróza, dysfunkce meibomské žlázy, periorbitální edém, symblefaron, chalazion, abraze spojivky, edém spojivky, degenerace rohovky, iritace rohovky, zkalení rohovky, jizva rohovky, ztenčení rohovky, erytém očního víčka, krusty na okraji víčka, neinfekční konjunktivitida, zduření očního víčka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	nauzea ⁴ , průjem ⁵ , zácpa, bolest břicha ⁶ , zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	alopecie, vyrážka ⁷ , pruritus
	Méně časté	erythema multiforme, bulózní dermatitida, Stevensův–Johnsonův syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	únava, pyrexie, astenie

¹Periferní neuropatie zahrnuje periferní senzickou neuropatii, periferní neuropatii, parestézii, periferní senzomotorickou neuropatii, svalovou slabost, periferní motorickou neuropatii, hypestézii, poruchu chůze, neuralgii, pocit pálení, demyelinizační polyneuropatii, neurotoxicitu, polyneuropatii, ztrátu senzitivity a pocit pálení kůže.

²Suché oko zahrnuje suché oko a zvýšenou tvorbu slz.

³Iritace oka zahrnuje sekreci z oka, bolest oka, iritaci oka a edém oka.

⁴Nauzea zahrnuje nauzeu a dávení.

⁵Průjem zahrnuje průjem a gastroenteritidu.

⁶Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní diskomfort, bolest dolní poloviny břicha a břišní citlivost.

⁷Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, erytém, ekzém, makulární vyrážku, akneiformní dermatitidu, pustulózní vyrážku, kopřivku, dermatitidu, alergickou dermatitidu, erytematózní vyrážku, podráždění kůže a toxické poškození kůže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Oční nežádoucí účinky

Oční nežádoucí účinky se v rámci klinických studií vyskytly u 55 % z 425 pacientek s karcinomem děložního hrdla léčených tizotumabem vedotinem. Nejčastějšími očními nežádoucími účinky byly

konjunktivitida (32 %), suché oko (17 %), keratitida (12 %) a blefaritida (5 %). Oční nežádoucí účinky 3. stupně se vyskytly u 3 % pacientek. Případy ulcerativní keratitidy 3. stupně byly hlášeny u 1,2 % pacientek. Oční nežádoucí účinky 4. stupně se vyskytly u 0,2 % pacientek, včetně ulcerativní keratitidy.

Medián doby do nástupu první příhody očního nežádoucího účinku jakéhokoli stupně byl 1,2 měsíce (rozmezí: 0 až 17,1). Oční nežádoucí účinky vedly k přerušení léčby u 6 % pacientek, k přerušení dávky u 13 % pacientek a ke snížení dávky u 12 % pacientek. Z pacientek, u kterých se vyskytly oční nežádoucí účinky, mělo 59 % při posledním následném sledování úplné vyřešení a 31 % mělo částečné zlepšení. Z pacientek s přetrvávajícími očními nežádoucími účinky při posledním následném sledování mělo 28 % pacientek maximálně 1. stupeň, 10 % mělo maximálně 2. stupeň a 3 % měla maximálně 3. stupeň. U pacientek, u nichž došlo k vyřešení příhody, byl medián doby do vyřešení 0,59 měsíce (rozmezí: 0 až 12,6) (viz bod 4.4).

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie se v rámci klinických studií vyskytla u 39 % z 425 pacientek s karcinomem děložního hrdla léčených tizotumabem vedotinem; 6 % bylo 3. stupně. Nejčastějšími příhodami periferní neuropatie všech stupňů byly periferní senzorická neuropatie (23 %), periferní neuropatie (5 %), parestezie (4 %), periferní senzomotorická neuropatie (3 %) a svalová slabost (3 %).

Medián doby do nástupu první příhody periferní neuropatie jakéhokoli stupně byl 2,4 měsíce (rozmezí: 0 až 11,3). Z pacientek, u kterých se vyskytla periferní neuropatie, mělo 18 % při posledním následném sledování úplné vyřešení a 21 % mělo částečné zlepšení. Z pacientek s přetrvávající periferní neuropatií při posledním následném sledování mělo 45 % pacientek maximálně 1. stupeň, 27 % mělo maximálně 2. stupeň a 10 % mělo maximálně 3. stupeň. U pacientek, u nichž došlo k vyřešení příhody, byl medián doby do vyřešení 0,72 měsíce (rozmezí: 0 až 20,7) (viz bod 4.4).

Závažné kožní nežádoucí účinky

Závažné kožní nežádoucí účinky se v rámci klinických studií vyskytly u 1,6 % z 425 pacientek s karcinomem děložního hrdla léčených tizotumabem vedotinem, včetně erythema multiforme (0,7 %), bulózní dermatitidy (0,5 %) a SJS (0,5 %). Závažné kožní nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 0,5 % pacientek, včetně 1 pacientky, která měla fatální výsledek.

Medián doby do nástupu první příhody závažného kožního nežádoucího účinku byl 0,2 měsíce (rozmezí: 0,1 až 0,9). Z pacientek, u kterých došlo k závažným kožním nežádoucím účinkům, mělo 43 % při posledním následném sledování úplné vyřešení. U pacientek, u nichž došlo k vyřešení příhody, byl medián doby do vyřešení 0,79 měsíce (rozmezí: 0,5 až 2,3).

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami všech stupňů, které byly hlášeny u 425 pacientek s karcinomem děložního hrdla léčených tizotumabem vedotinem, byly nauzea, průjem, zácpa, bolest břicha a zvracení. Nauzea se vyskytla u 37 % pacientek a byla ≥ 3 . stupně u 1 % pacientek. Průjem se vyskytl u 25 % pacientek a byl ≥ 3 . stupně u 2 % pacientek. Zácpa se vyskytla u 24 % pacientek a byla ≥ 3 . stupně u 1 % pacientek. Bolest břicha se vyskytla u 22 % pacientek a byla ≥ 3 . stupně u 3 % pacientek. Zvracení se vyskytlo u 20 % pacientek a bylo ≥ 3 . stupně u 2 % pacientek.

Zvláštní populace

Starší pacientky

Z 425 pacientek s karcinomem děložního hrdla léčených tizotumabem vedotinem v rámci klinických studií bylo 60 (14 %) ve věku ≥ 65 let. Nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 60 % pacientek ve věku ≥ 65 let a u 55 % pacientek ve věku < 65 let. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 35 % pacientek ve věku ≥ 65 let a u 38 % pacientek ve věku < 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na předávkování tizotumabem vedotinem neexistuje žádné známé antidotum. V případě předávkování má být pacientka pečlivě sledována kvůli nežádoucím účinkům a má být poskytnuta podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka–léčivo, ATC kód: L01FX23

Mechanismus účinku

Tizotumab vedotin je konjugát protilátka–léčivo (ADC) zaměřený na tkáňový faktor (TF), což je povrchový buněčný protein, který je exprimován ve zvýšené míře na řadě solidních nádorů ve srovnání s normální tkání. Malá molekula MMAE je látka narušující mikrotubuly, která je připojena k protilátce prostřednictvím proteázou štěpitelné spojky. Tizotumab vedotin se váže na nádorové buňky exprimující TF, komplex ADC-TF je internalizován a místní uvolňování MMAE nastává prostřednictvím proteolytického štěpení. MMAE narušuje mikrotubulární síť aktivně se dělících buněk, což vede k zastavení buněčného cyklu a apoptotické buněčné smrti.

U tizotumabu a/nebo tizotumabu vedotinu byla *in vitro* prokázána přímá cytotoxicita v buňkách exprimujících TF, cytotoxicita na bystanderech, protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita, protilátkami zprostředkovaná buněčná fagocytóza a imunogenní buněčná smrt.

Imunogenita

Běžně byly zjištěny protilátky proti léku (ADA) (5 % v rámci klinických studií). Nebyl pozorován žádný důkaz o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, avšak údaje jsou stále omezené.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Účinek tizotumabu vedotinu (2 mg/kg jednou za 3 týdny) na QTc interval byl hodnocen u 153 pacientek. Při dávce 2 mg/kg jednou za 3 týdny neměl tizotumab vedotin žádný klinicky významný účinek na prodloužení QTc intervalu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom děložního hrdla

SGNTV-003

Účinnost tizotumabu vedotinu byla hodnocena v otevřené multicentrické randomizované studii fáze 3 (SGNTV-003) u 502 pacientek s recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla, které podstoupily jeden nebo dva předchozí režimy systémové terapie zahrnující dubletní chemoterapii (pacientky bez předchozí expozice platině byly povoleny) s bevacizumabem nebo bez něj a anti-PD-1/PD-L1 látkou, pokud byla vhodná a dostupná. Pacientky byly randomizovány v poměru 1 : 1 k podávání buď tizotumabu vedotinu 2 mg/kg intravenózně jednou za 3 týdny, nebo

chemoterapie podle volby zkoušejícího (topotekanu, vinorelbinu, gemcitabinu, irinotekanu nebo pemetrexedu) až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Randomizace byla stratifikována podle stavu výkonnosti podle ECOG (0 vs. 1), předchozího podávání bevacizumabu (ano vs. ne), regionu (USA, EU, ostatní) a předchozího podávání anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 (ano vs. ne). Hodnocení odpovědi nádoru byla prováděna každých 6 týdnů během prvních 30 týdnů a poté každých 12 týdnů.

Pacientky byly ze studie vyloučeny, pokud měly primární neuroendokrinní, lymfoidní nebo sarkomatoidní histologii, klinicky významné aktivní onemocnění povrchu očí, jakoukoli předchozí epizodu jizevnaté konjunktivitidy nebo očního SJS, periferní neuropatii ≥ 2 . stupně, klinicky významné problémy s krvácením nebo rizika krvácení, včetně známých koagulačních poruch, difúzního alveolárního krvácení z vaskulitidy a známé krvácivé diatézy, nebo významné kardiovaskulární problémy nebo rizika.

Primárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití (OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry byly přežití bez progresu onemocnění (PFS) a potvrzená míra objektivní odpovědi (ORR) hodnocená zkoušejícím pomocí RECIST v1.1.

U 502 randomizovaných patientek byl medián věku 50 let (rozmezí: 26 až 80); 49 % bylo bělošek, 36 % Asijek a 2 % černošek. Sedmnáct procent patientek bylo ve věku ≥ 65 let. Dvacet procent patientek bylo hispánského nebo latinskoamerického původu. Šedesát tři procent patientek mělo dlaždicobuněčný karcinom, 32 % mělo adenokarcinom a 5 % mělo adenoskvamózní histologii. Stav výkonnosti podle ECOG byl 0 (54 %) nebo 1 (46 %). Šedesát jedna procent patientek podstoupilo 1 předchozí linii systémové terapie a 38 % podstoupilo 2 předchozí linie systémové terapie. Šest patientek (1,2 %) nepodstoupilo a 496 patientek (99 %) podstoupilo předchozí léčbu chemoterapií obsahující platinu pro recidivující nebo metastazující onemocnění. Šedesát čtyři procent patientek dostávalo bevacizumab a 27 % patientek dostávalo anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 jako součást předchozí systémové terapie.

Při mediánu doby následného sledování 10,8 měsíce (95% CI: 10,3 až 11,6) prokázala studie SGNTV-003 statisticky významné zlepšení OS, PFS a ORR u patientek léčených tizotumabem vedotinem ve srovnání s chemoterapií. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii SGNTV-003

Tabulka 1. Výsledky účinnosti ve studii CSN14-002		
Cílový parametr	Tizotumab vedotin n = 253	Chemoterapie n = 249
Celkové přežití		
Počet (%) pacientek s příhodami	123 (48,6)	140 (56,2)
Medián v měsících (95% CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,70 (0,54; 0,89)	
2stranná hodnota p	0,0038 ¹	
Přežití bez progresu ²		
Počet (%) pacientek s příhodami	198 (78,3)	194 (77,9)
Medián v měsících (95% CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Poměr rizik (95% CI)	0,67 (0,54; 0,82)	
2stranná hodnota p	< 0,0001 ³	
Potvrzená míra objektivní odpovědi (CR + PR) ²		
ORR (%) (95% CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Doba trvání odpovědi ⁴		
Medián v měsících (95% CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; ND)

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; ND = nebylo dosaženo; ORR = míra objektivní odpovědi; PR = částečná odpověď.

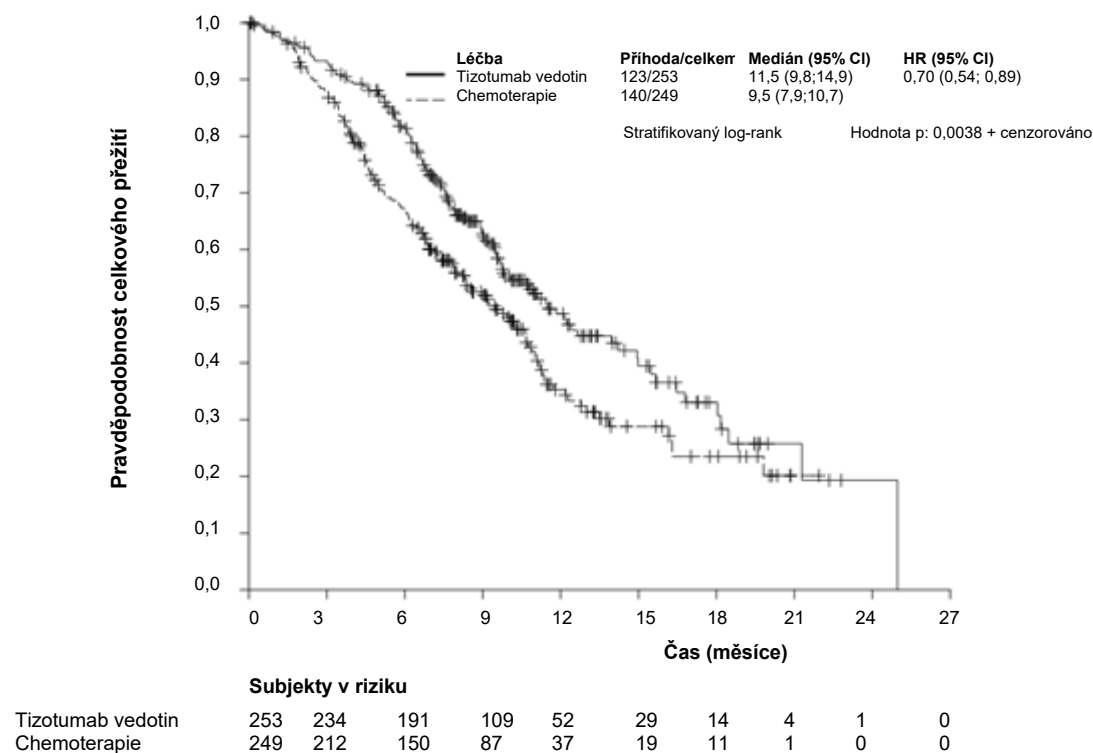
¹ Práh pro statistickou významnost je 0,0226 (2stranný)

² Hodnoceno podle posouzení zkoušejícího pomocí RECIST v1.1

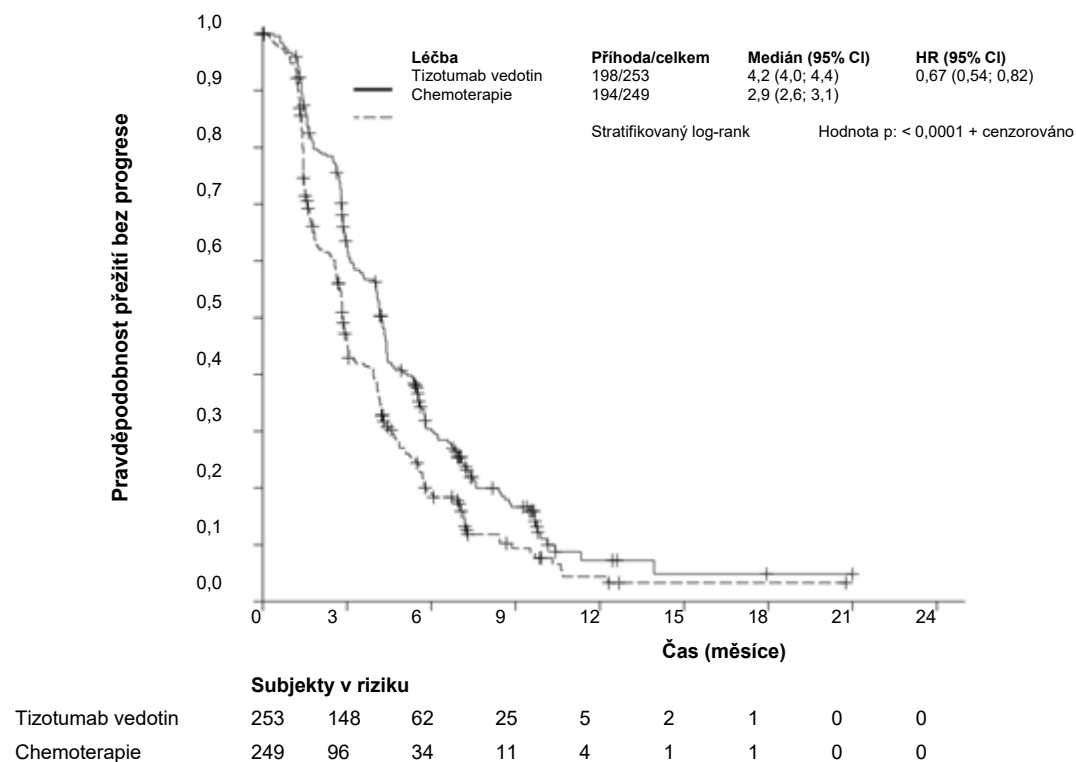
³ Práh pro statistickou významnost je 0,0453 (2stranný)

⁴ Na základě pacientek s nejlepší objektivní odpovědí potvrzenou jako úplná nebo částečná odpověď (n = 45 pro tizotumab vedotin, n = 13 pro chemoterapii)

Obrázek 1. Kaplanův–Meierův graf celkového přežití



Obrázek 2. Kaplanův–Meierův graf přežití bez progresce



Výsledky účinnosti pro OS a PFS byly obecně konzistentní napříč předem stanovenými podskupinami pacientek.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tivdak u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu děložního hrdla (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl centrální distribuční objem tizotumabu vedotinu odhadnut na 3,10 l.

Vazba MMAE na lidské plazmatické proteiny se *in vitro* pohybovala v rozmezí 68–82 %.

Biotransformace

Katabolismus tizotumabu vedotinu nebyl u člověka hodnocen. Očekává se však, že projde katabolismem na malé peptidy, aminokyseliny, nekonjugovaný MMAE a nekonjugované metabolity související s MMAE. Tizotumab vedotin uvolňuje MMAE prostřednictvím proteolytického štěpení a MMAE je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 *in vitro*. Údaje *in vivo* u zvířat a člověka naznačují, že je metabolizována pouze malá část MMAE uvolněného z tizotumabu vedotinu. Hladiny metabolitů MMAE nebyly v lidské plazmě měřeny.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy je medián terminálního poločasu tizotumabu vedotinu přibližně 4,04 dne a terminální poločas MMAE přibližně 2,56 dne. Lineární clearance tizotumabu vedotinu byla odhadnuta na 1,42 l/den a po podání dávky 2 mg/kg bylo odhadnuto, že přibližně 60 % dávky je eliminováno lineární clearance (Cl). Odhaduje se, že clearance nekonjugovaného MMAE je 42,8 l/den. Eliminace MMAE se zdá být omezena rychlostí jeho uvolňování z tizotumabu vedotinu.

Exkrece

Vylučování tizotumabu vedotinu není plně charakterizováno. Po podání jednorázové dávky jiného ADC, který obsahuje MMAE, bylo během 1 týdne vyloučeno 17 % celkově podaného MMAE ve stolici a 6 % v moči, především jako nezměněný lék. Po podání tizotumabu vedotinu se očekává podobný profil vylučování MMAE.

Zvláštní populace

Starší pacientky

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá věk (21 až 81 let) klinicky významný vliv na farmakokinetiku tizotumabu vedotinu.

Pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá pohlaví klinicky významný vliv na farmakokinetiku tizotumabu vedotinu.

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly u pacientek s lehkou (clearance kreatininu; $Cl_{cr} > 60$ –90 ml/min, n = 142) nebo středně těžkou (Cl_{cr} 30–60 ml/min, n = 42) poruchou funkce ledvin pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici tizotumabu vedotinu a MMAE ve srovnání s pacientkami s normální funkcí ledvin. Vliv těžké poruchy funkce ledvin nebo konečného

stadia renálního onemocnění s dialýzou nebo bez ní na farmakokinetiku tizotumabu vedotinu a nekonjugovaného MMAE není znám.

Porucha funkce jater

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly u pacientek s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $1,5 \times \text{ULN}$ a jakákoli AST, nebo celkový bilirubin $\leq \text{ULN}$ a AST $> \text{ULN}$, $n = 58$) pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozicích tizotumabu vedotinu ve srovnání s pacientkami s normální funkcí jater, zatímco expozice MMAE byly o 37 % vyšší u lehké poruchy funkce jater ve srovnání s normální funkcí jater. Vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater nebo transplantace jater na farmakokinetiku tizotumabu vedotinu nebo nekonjugovaného MMAE není znám.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V analýze odpovědi na expozici při dávce 2 mg/kg jednou za 3 týdny byla vyšší expozice tizotumabu vedotinu spojena s vyšší incidencí některých nežádoucích účinků (např. očních nežádoucích účinků ≥ 2 . stupně) a nižší expozice byla spojena s nižší účinností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

S tizotumabem vedotinem byly provedeny studie toxicity po opakovaném podávání při přibližně 2,3–4,3násobku plochy pod křivkou (AUC) u člověka při doporučené klinické dávce. Ve studii s opakovaným podáváním u opic (13 týdnů) byly při dávce ≥ 3 mg/kg zaznamenány kožní léze. Kožní změny byly plně reverzibilní do konce 6týdenního zotavovacího období. U potkanů i makaků jávských vedlo podávání MMAE a tizotumabu vedotinu (pouze u makaků na dávce ≥ 3 mg/kg) k reverzibilní toxicitě kostní dřeně a s ní spojeným účinkům na buňky periferní krve. Po léčbě tizotumabem vedotinem u opic (13 týdnů) byly při dávce 5 mg/kg pozorovány zarudlé nebo oteklé oči a spojivky (s výtokem nebo bez něj) a/nebo konjunktivitida. Tyto nálezy vymizely po 6týdenním zotavovacím období.

Kancerogenita

Studie kancerogenity u zvířat s tizotumabem vedotinem nebo MMAE nebyly provedeny.

Genotoxicita

MMAE byl pozitivní na genotoxicitu v *in vivo* studii mikrojader kostní dřeně u potkanů prostřednictvím aneugenického mechanismu.

Reprodukční a vývojová toxicita

Specializované studie fertility u zvířat s tizotumabem vedotinem nebo MMAE nebyly provedeny. Výsledky studií toxicity po opakovaném podávání však naznačují, že tizotumab vedotin může zhoršit fertilitu u mužů i žen.

Výsledky 13týdenní studie toxicity po opakovaném podávání u makaků jávských, kterým byl podáván tizotumab vedotin, prokázaly atrofii semenotvorných kanálků varlat a nepřítomnost spermií, snížený obsah spermií a vakuolizaci epitelu v nadvarlatech. Změny byly spojeny se zmenšenou velikostí varlat a při dávkách 1, 3 a 5 mg/kg, což odpovídá přibližně 0,5- až 4násobku systémové expozice u člověka (na základě AUC) při klinicky doporučené dávce, byla pozorována snížený počet nebo absence spermií a pohyblivosti spermií. Při dávkách 3 a 5 mg/kg došlo k částečnému zotavení nálezů na varlatech a nadvarlatech a při dávce 1 mg/kg po 6týdenním období po podání dávky k úplnému zotavení.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání jiných ADC obsahujících MMAE byly pozorovány účinky na vaječníky. U mladých samic makaka jávského bylo při dávkách ≥ 3 mg/kg týdně po dobu 4 týdnů pozorováno mírné až střední snížení nebo absence sekundárních a terciárních ovariálních folikulů. Tyto účinky vykazovaly známky zotavení 6 týdnů po ukončení podávání dávek a v primordiálních folikulech nebyly pozorovány žádné změny.

Reprodukční studie na zvířatech s tizotumabem vedotinem k hodnocení jeho vlivu na reprodukci a vývoj plodu nebyly provedeny. Na základě mechanismu účinku a zjištění ze studií na zvířatech by mohl tizotumab vedotin při podání těhotné ženě způsobit poškození embrya nebo plodu. Intravenózní podání MMAE březím potkanů během organogeneze (6. až 13. den březosti) vedlo ke zvýšenému počtu úplných resorpcí, ztrátě po implantaci, předčasnému porodu, ztrátě životaschopných plodů a teratogenní embryofetální toxicitě při dávce 0,2 mg/kg (přibližně 0,5násobek AUC u člověka při doporučené dávce).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Mannitol

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

5 let

Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo na dobu až 8 hodin při teplotě 9 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevytloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Naředěný roztok v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěného roztoku byla prokázána na dobu uvedenou v tabulce 5.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob naředění nevytloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Tabulka 5: Podmínky uchovávání naředěného roztoku přípravku Tivdak v chladničce

Rozpouštědlo použité k přípravě infuzního roztoku	Podmínky uchovávání naředěného roztoku přípravku Tivdak (včetně doby podávání infuze)
Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)	Až 18 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C
Injekční roztok dextransy o koncentraci 50 mg/ml (5%)	Až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C
Ringerův injekční roztok s natrium-laktátem	Až 12 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I o objemu 10 ml s šedou butylovou pryžovou zátkou, vložkou a krytem, těsněním o průměru 20 mm se stříbrným hliníkovým víčkem a granátovým diskem. Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

1. Dodržujte postupy pro správné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci.
2. K rekonstituci a přípravě dávkovacích roztoků použijte vhodnou aseptickou techniku.
3. Vypočítejte doporučenou dávku na základě skutečné tělesné hmotnosti pacientky, abyste určili počet potřebných injekčních lahviček.
4. Injekční lahvičku obsahující 40 mg prášku rekonstituujte 4 ml sterilní vody pro injekci, takže získáte roztok přípravku Tivdak o koncentraci 10 mg/ml.
5. Pomalu otáčejte injekční lahvičkou, dokud se obsah zcela nerozpustí. Rekonstituovanou injekční lahvičku/rekonstituované injekční lahvičky nechte odstát. Injekční lahvičkou netřepte. Nevystavujte přímému slunečnímu záření.
6. Pokud to roztok a obal dovoluje, musí být parenterální léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok má být čirý až slabě opalizující, bezbarvý až hnědožlutý a bez viditelných částic. Každou injekční lahvičku s viditelnými částicemi nebo změnou barvy zlikvidujte.
7. Na základě vypočítané výše dávky má být rekonstituovaný roztok z injekční lahvičky/injekčních lahviček okamžitě přidán do infuzního vaku. Tento přípravek neobsahuje konzervační látku. Pokud nejsou rekonstituované injekční lahvičky použity okamžitě, mohou být uchovávány po dobu až 24 hodin v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nebo při pokojové teplotě (9 °C až 25 °C) po dobu maximálně 8 hodin před naředěním. Chraňte před mrazem. Nepoužité injekční lahvičky s rekonstituovaným roztokem po uplynutí doporučené doby uchovávání zlikvidujte.

Ředění v infuzním vaku

8. Vypočítané množství dávky rekonstituovaného roztoku natáhněte z injekční lahvičky/injekčních lahviček a přeneste do infuzního vaku.
9. Přípravek Tivdak nařeďte jedním z následujících roztoků: injekční roztok dextransy o koncentraci 50 mg/ml (5%), injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční Ringerův roztok s natrium-laktátem. Velikost infuzního vaku má umožnit

- dostatečné množství rozpouštědla k dosažení konečné koncentrace od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml přípravku Tivdak.
10. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Vakem netřepejte. Nevystavujte přímému slunečnímu záření.
 11. Před použitím infuzní vak vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok má být čirý až slabě opalizující, bezbarvý až nahnědle žlutý a bez viditelných částic. Pokud pozorujete částice nebo změnu barvy, infuzní vak nepoužívejte.
 12. Nepoužitou část v jednodávkových injekčních lahvičkách zlikvidujte.

Podání

13. Potvrďte podání steroidních a vazokonstrikčních očních kapek (viz bod 4.2).
14. Po podání vazokonstrikčních očních kapek oči zcela překryjte studenými obklady a ponechte je na očích během infuze a ještě 30 minut po infuzi. Studené obklady podle potřeby během infuze vyměňujte, aby oblast očí zůstala chladná (viz bod 4.2).
15. Okamžitě podávejte infuzi po dobu 30 minut přes intravenózní linku s 0,2 µm in-line filtrem.
16. Pokud infuze není podána okamžitě, uchovávejte naředěný roztok přípravku Tivdak v chladničce podle specifikací v tabulce 5 (viz bod 6.3). Pokud doba uchovávání překročí tyto limity, roztok zlikvidujte. Chraňte před mrazem. Po vyjmutí přípravku Tivdak z chladničky je třeba podání naředěného infuzního roztoku dokončit do 4 hodin (včetně doby podávání infuze).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1911/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švýcarsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky. Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tivdak 40 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
tizotumab vedotin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 40 mg tizotumabu vedotinu. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 10 mg tizotumabu vedotinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: Mannitol, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharózu

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rekonstituci.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Neprotřepávejte.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický: zacházejte opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1911/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tivdak 40 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
tizotumab vedotin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze k intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tivdak 40 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok tizotumab vedotin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tivdak a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tivdak podán
3. Jak se přípravek Tivdak podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tivdak uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tivdak a k čemu se používá

Přípravek Tivdak je přípravek k léčbě nádorových onemocnění, který obsahuje léčivou látku tizotumab vedotin.

Používá se u dospělých žen k léčbě karcinomu (zhoubného nádoru) děložního hrdla. Podává se pacientkám, u kterých se nádorové onemocnění vrátilo nebo rozšířilo po předchozí protinádorové léčbě.

Léčivá látka v přípravku Tivdak je monoklonální protilátka (typ bílkoviny navržený tak, aby rozpoznal konkrétní cíl a navázal se na něj) spojená s látkou MMAE, která je určena k usmrcení nádorových buněk. Monoklonální protilátka se váže na bílkovinu nazývanou tkáňový faktor, který se vyskytuje ve vysokých hladinách na povrchu mnoha typů nádorových buněk a přenáší MMAE do těchto buněk. Uvnitř nádorových buněk MMAE narušuje jejich schopnost dělení a růstu, čímž je ničí. Přípravek Tivdak také stimuluje imunitní systém (přirozenou obranyschopnost těla) k útoku na nádorové buňky a tyto kombinované účinky mají zpomalit postup onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tivdak podán

Přípravek Tivdak Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergická na tizotumab vedotin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Než dostanete přípravek Tivdak, informujte zdravotnického pracovníka o všech svých zdravotních stavech, včetně toho, zda:

- jste v minulosti měla problémy se zrakem nebo očima,

- máte periferní neuropatii (poškození nervů, které způsobuje necitlivost nebo brnění v ruce nebo nohou),
- máte problémy s játry.

Upozornění a opatření

Problémy s očima

Přípravek Tivdak může způsobit problémy s očima, včetně suchého oka, svědění oka, pocitu cizího tělesa v oku, zarudlého oka, bolesti oka, nadměrného slzení, obtíží při otevírání oka, tvorby krust kolem oka, podráždění oka, pocitu pálení nebo štípání v oku, sníženého vidění nebo abnormální citlivosti na světlo.

Než Vám bude přípravek Tivdak podán, budete odeslána k očnímu lékaři na oční vyšetření. Lékař Vám zkontroluje oči předtím, než dostanete každou infuzi (kapačku), a zeptá se, zda máte nějaké známky nebo příznaky problémů s očima. V případě jakýchkoli nových nebo zhoršujících se známek a příznaků problémů s očima můžete být odeslána k očnímu lékaři. Pokud budete mít problémy s očima, může lékař přerušit léčbu nebo snížit Vaši dávku, dokud se známky či příznaky nezlepší. Pokud se problémy s očima zhorší, může lékař léčbu ukončit.

Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem Tivdak předepíše 3 různé typy očních kapek.

Vezměte si oční kapky s sebou pokaždé, když budete dostávat přípravek Tivdak, a používejte je podle pokynů lékaře, abyste snížila riziko problémů s očima:

- podávejte 1 kapku steroidních očních kapek (obsahujících kortikosteroidy) do každého oka 3krát denně, počínaje 1 den před každou infuzí, a pokračujte podle předpisu až 3 dny po každé infuzi;
- těsně před každou infuzí použijte vazokonstrikční oční kapky (ke zúžení krevních cév) do každého oka;
- během léčby a po dobu 30 dnů po poslední dávce přípravku Tivdak několikrát denně používejte lubrikační (zvlhčující) oční kapky.

Před infuzí dostanete na oči studené obklady a budete je používat během infuze a po dobu 30 minut po infuzi.

Během léčby přípravkem Tivdak nenoste kontaktní čočky, pokud Vám lékař neřekne, že je můžete používat.

Nervové problémy

Přípravek Tivdak může způsobit nervové problémy (neuropatii), jako je necitlivost, brnění nebo pálivý pocit na ruce či nohách nebo svalová slabost. Pokud máte příznaky nervových problémů, ihned to sdělte svému lékaři. Pokud k tomu dojde, může lékař přerušit léčbu nebo snížit dávku, dokud se příznaky nezlepší. Pokud se příznaky zhorší, může lékař ukončit léčbu.

Kožní problémy

Přípravek Tivdak může způsobit závažné kožní problémy, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme (tvorba červených skvrn na kůži) a bulózní dermatitida (puchýřnaté onemocnění kůže). Známky a příznaky zahrnují vyrážku vypadající jako kruhové útvary (terčovitě léze), puchýře na kůži nebo olupování kůže, bolestivé boláky nebo vředy v ústech, nose, krku či genitální oblasti, horečku či příznaky podobající se chřipce nebo otok lymfatických uzlin. Pokud máte jakékoli známky nebo příznaky závažných kožních reakcí, ihned to sdělte svému lékaři. Lékař může léčbu pozastavit, dokud nebude určena příčina těchto příznaků. Pokud se kožní reakce zhorší a bude potvrzena, může lékař ukončit léčbu.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tivdak

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol) nebo virových infekcí (např. boceprevir, kobicistat, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir), protože mohou zvýšit množství přípravku Tivdak v krvi. Pokud tyto přípravky obvykle užíváte, může je lékař změnit a předepsat Vám během léčby jiný lék.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (např. klarithromycin, telithromycin, rifampicin), protože mohou zvýšit nebo snížit množství přípravku Tivdak v krvi. Pokud tyto přípravky obvykle užíváte, může je lékař změnit a předepsat Vám během léčby jiný lék.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Tivdak může poškodit Vaše nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, tento přípravek nemáte používat.

Pokud jste žena, která používá přípravek Tivdak, a můžete otěhotnět, během léčby a po dobu nejméně 2 měsíců po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem používejte účinnou antikoncepci. Pokud jste muž, který používá přípravek Tivdak, a Vaše partnerka by mohla otěhotnět, během léčby a po dobu nejméně 4 měsíců po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem používejte účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem, abyste zjistil(a), které formy antikoncepce jsou pro Vás vhodné.

Není známo, zda tento přípravek přechází do mateřského mléka a zda by mohl poškodit dítě. Během léčby a po dobu nejméně 3 týdnů po ukončení léčby přípravkem Tivdak nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, pokud se během léčby necítíte dobře.

3. Jak se přípravek Tivdak podává

Přípravek Tivdak budete dostávat v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře se zkušenostmi v podávání takové léčby.

Kolik přípravku Tivdak Vám bude podáno

Doporučená dávka tohoto léčivého přípravku je 2 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 200 mg u pacientek s tělesnou hmotností ≥ 100 kg) podávané jednou za 3 týdny. Lékař rozhodne, kolik léčebných cyklů potřebujete.

Jak Vám bude přípravek Tivdak podán

Přípravek Tivdak Vám bude podán formou infuze (kapačky) do žíly po dobu 30 minut. Lékař může Vaši dávku snížit, dočasně přerušit nebo léčbu přípravkem Tivdak zcela ukončit, pokud se u Vás

vyskytnou nežádoucí účinky. Během infuze a po dobu 30 minut po infuzi budete mít na očích přiložené studené obklady.

Jestliže jste vynechala dávku přípravku Tivdak

Je velmi důležité, abyste dodržovala všechny návštěvy za účelem podávání přípravku Tivdak. Pokud nějakou návštěvu vynecháte, kontaktujte co nejdříve svého lékaře, aby naplánoval další dávku.

Jestliže jste přestala dostávat přípravek Tivdak

Neukončujte léčbu přípravkem Tivdak, pokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Ukončení léčby může zastavit účinek přípravku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé možné nežádoucí účinky mohou být závažné:

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Zánět spojivek (konjunktivitida) nebo rohovky (keratitida).
- Nervové problémy. Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne necitlivost, brnění nebo pocit pálení v ruce či nohu nebo svalová slabost.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Poškození nebo tvorba vředů na rohovce (keratitis punctata, ulcerativní keratitida) nebo spojivce (spojivkový vřed).
- Vtočení očního víčka dovnitř (entropium).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Závažné kožní reakce. Tento léčivý přípravek může způsobit kožní reakce, jako jsou Stevensův–Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme (tvorba červených skvrn na kůži) a bulózní dermatitida (puchýřnaté onemocnění kůže). Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou kterékoli z těchto známek nebo příznaků závažné kožní reakce: kožní reakce vypadající jako kruhové útvary (terčovitě léze), vyrážka nebo svědění, které se stále zhoršují, tvorba puchýřů nebo olupování kůže, bolestivé boláky nebo vředy v ústech, nose, krku či oblasti genitálií, horečka či příznaky podobající se chřipce nebo otok lymfatických uzlin.
- Zjizvení nebo změny rohovky (jizva rohovky, degenerace rohovky) nebo spojivky (spojivková jizva).
- Zánět oka, který způsobuje přilepení očního víčka na oční bulvu (symblefaron).

Další možné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Pocit na zvracení (nauzea)
- Krvácení z nosu (epistaxe)

- Ztráta vlasů (alopecie)
- Nízký počet červených krvinek (anémie)
- Průjem
- Zácpa
- Snížená chuť k jídlu
- Únava
- Bolest břicha
- Vyrážka
- Suché oko
- Zvracení
- Horečka (pyrexie)
- Nedostatek energie (astenie)
- Suchá nebo svědivá kůže (pruritus)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Podráždění oka
- Nízký počet bílých krvinek (neutropenie)
- Zánět očního víčka (blefaritida) nebo žláz očního víčka (meibomianitida)
- Svědění oka (pruritus oka)
- Zčervenání oka (oční hyperemie) nebo spojivky (hyperemie spojivky)
- Zánět tkáně mezi vnitřní stranou očního víčka a bílou částí oka (episkleritida)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Poškození, podráždění, zakalení nebo ztenčení rohovky (eroze rohovky, přítomnost vitálního barvení rohovky, keratopatie, podráždění rohovky, zkalení rohovky, ztenčení rohovky)
- Řasy rostoucí směrem k oku (trichiáza)
- Horečka s nízkým počtem bílých krvinek (febrilní neutropenie)
- Poškození, otok nebo zánět spojivky (onemocnění spojivky, eroze spojivky, abraze spojivky, edém spojivky, neinfekční konjunktivitida)
- Otok, zarudnutí nebo krusty na očním víčku (edém očního víčka, zduření očního víčka, erytém očního víčka, krusty na okraji víčka)
- Vypadávání řas (madaróza)
- Dysfunkce žláz očního víčka (dysfunkce meibomské žlázy)
- Otok kolem oka (periorbitální edém)
- Bulka na očním víčku (chalazion)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tivdak uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Nepoužitou část infuzního roztoku neuchovávejte pro opětovné použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tivdak obsahuje

- Léčivou látkou je tizotumab vedotin.
- Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 40 mg tizotumabu vedotinu.
- Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 10 mg tizotumabu vedotinu.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza a mannitol.

Jak přípravek Tivdak vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tivdak, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, je bílý až téměř bílý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

Přípravek Tivdak se dodává v krabici obsahující 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné údaje o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název

podaného přípravku a číslo šarže.

Pokyny pro přípravu a podání

Rekonstituce v jednodávkové injekční lahvičce

1. Dodržujte postupy pro správné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci.
2. K rekonstituci a přípravě dávkovacích roztoků použijte vhodnou aseptickou techniku.
3. Vypočítejte doporučenou dávku na základě skutečné tělesné hmotnosti pacientky, abyste určili počet potřebných injekčních lahviček.
4. Injekční lahvičku obsahující 40 mg prášku rekonstituujte 4 ml sterilní vody pro injekci, takže získáte roztok přípravku Tivdak o koncentraci 10 mg/ml.
5. Pomalu otáčejte injekční lahvičkou, dokud se obsah zcela nerozpustí. Rekonstituovanou injekční lahvičku/rekonstituované injekční lahvičky nechte odstát. Injekční lahvičkou netřepejte. Nevystavujte přímému slunečnímu záření.
6. Pokud to roztok a obal dovoluje, musí být parenterální léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok má být čirý až slabě opalizující, bezbarvý až hnědožlutý a bez viditelných částic. Každou injekční lahvičku s viditelnými částicemi nebo změnou barvy zlikvidujte.
7. Na základě vypočítané výše dávky má být rekonstituovaný roztok z injekční lahvičky/injekčních lahviček okamžitě přidán do infuzního vaku. Tento přípravek neobsahuje konzervační látku. Pokud nejsou rekonstituované injekční lahvičky použity okamžitě, mohou být uchovávány po dobu až 24 hodin v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nebo při pokojové teplotě (9 °C až 25 °C) po dobu maximálně 8 hodin před naředěním. Chraňte před mrazem. Nepoužité injekční lahvičky s rekonstituovaným roztokem po uplynutí doporučené doby uchovávání zlikvidujte.

Ředění v infuzním vaku

8. Vypočítané množství dávky rekonstituovaného roztoku natáhněte z injekční lahvičky/injekčních lahviček a přeneste do infuzního vaku.
9. Přípravek Tivdak nařeďte jedním z následujících roztoků: injekční roztok dextrózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční Ringerův roztok s natrium-laktátem. Velikost infuzního vaku má umožnit dostatečné množství rozpouštědla k dosažení konečné koncentrace od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml přípravku Tivdak.
10. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Vakem netřepejte. Nevystavujte přímému slunečnímu záření.
11. Před použitím infuzní vak vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný roztok má být čirý až slabě opalizující, bezbarvý až nahnědle žlutý a bez viditelných částic. Pokud pozorujete částice nebo změnu barvy, infuzní vak nepoužívejte.
12. Nepoužitou část v jednodávkových injekčních lahvičkách zlikvidujte.

Podání

13. Potvrďte podání steroidních a vazokonstrikčních očních kapek (viz bod 4.2).
14. Po podání vazokonstrikčních očních kapek oči zcela překryjte studenými obklady a ponechte je na očích během infuze a ještě 30 minut po infuzi. Studené obklady podle potřeby během infuze vyměňujte, aby oblast očí zůstala chladná (viz bod 4.2).
15. Okamžitě podávejte infuzi po dobu 30 minut přes intravenózní linku s 0,2 µm in-line filtrem.
16. Pokud infuze není podána okamžitě, uchovávejte naředěný roztok přípravku Tivdak v chladničce podle specifikací v tabulce 1. Pokud doba uchovávání překročí tyto limity, roztok zlikvidujte. Chraňte před mrazem. Po vyjmutí přípravku Tivdak z chladničky je třeba podání naředěného infuzního roztoku dokončit do 4 hodin (včetně doby podávání infuze).

Tabulka 1: Podmínky uchovávání naředěného roztoku přípravku Tivdak v chladničce

Rozpouštědlo použité k přípravě infuzního roztoku	Podmínky uchovávání naředěného roztoku přípravku Tivdak (včetně doby podávání infuze)
Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)	Až 18 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C
Injekční roztok dextrózy o koncentraci 50 mg/ml (5%)	Až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C
Ringerův injekční roztok s natrium-laktátem	Až 12 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.