

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivdak 40 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 40 mg de tisotumab vedotina.

Tras la reconstitución, cada ml de solución para perfusión contiene 10 mg de tisotumab vedotina.

Tisotumab vedotina está compuesto de un anticuerpo IgG1-kappa totalmente humano conjugado con monometil auristatina E (MMAE) a través de un enlazador vc (valina citrulina) escindible por proteasa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado para suspensión de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tivdak en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento sistémico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tivdak debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en tratamientos antineoplásicos. Antes de la primera perfusión y según esté clínicamente indicado, un oftalmólogo debe llevar a cabo un examen oftalmológico en el que se incluyan la medición de la agudeza visual y una exploración con lámpara de hendidura (ver “Cuidados oftalmológicos” al final de esta sección y en la sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada de Tivdak es de 2 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg en pacientes con un peso ≥ 100 kg) cada 3 semanas hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

La pauta recomendada de reducción de dosis para Tivdak se recoge en la Tabla 1. La administración de Tivdak se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que no toleren una dosis de 0,9 mg/kg.

Tabla 1: Pauta de reducción de dosis

	Nivel de dosis
Dosis inicial	2 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg)
Primera reducción de dosis	1,3 mg/kg (hasta un máximo de 130 mg)
Segunda reducción de dosis	0,9 mg/kg (hasta un máximo de 90 mg)

Las recomendaciones de modificación de dosis en caso de reacciones adversas se recogen en la Tabla 2. Se debe derivar a las pacientes a un oftalmólogo lo antes posible para que evalúe la aparición de nuevos síntomas oculares o su empeoramiento (ver sección 4.4).

Tabla 2: Modificaciones de dosis

Reacción adversa	Gravedad*	Aparición	Modificación de dosis
Queratitis	Grado 1	Cualquiera	Suspender la dosis temporalmente hasta la estabilidad clínica y, a continuación, reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 2	Primera aparición	Suspender la dosis temporalmente hasta que se alcance el grado ≤ 1 y, a continuación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel inferior de dosis.
		Segunda aparición	Suspender la dosis temporalmente hasta que se alcance el grado ≤ 1 y, a continuación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel inferior de dosis. Si no hay resolución a grado ≤ 1 , interrumpir permanentemente.
		Tercera aparición	Interrumpir permanentemente.
	Grados 3 o 4	Cualquiera	Interrumpir permanentemente.
Ulceración conjuntival	Grados 1 o 2	Primera aparición	Suspender la dosis temporalmente hasta la estabilidad clínica y, a continuación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel inferior de dosis.
		Segunda aparición o posterior	Suspender la dosis temporalmente hasta la estabilidad clínica y, a continuación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel inferior de dosis. Si no se observa estabilización ni mejoría, interrumpir permanentemente.
	Grados 3 o 4	Cualquiera	Interrumpir permanentemente.
Cicatrización de la conjuntiva o la córnea, o simbléfaron	Cualquier grado	Cualquiera	Interrumpir permanentemente.

Reacción adversa	Gravedad*	Aparición	Modificación de dosis
Conjuntivitis y otras reacciones oculares	Grado 1	Cualquiera	Suspender la dosis temporalmente hasta la estabilidad clínica y, a continuación, reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 2	Primera aparición	Suspender la dosis temporalmente hasta que se alcance el grado ≤ 1 y, a continuación, reanudar el tratamiento con la misma dosis.
		Segunda aparición	Suspender la dosis temporalmente hasta que se alcance el grado ≤ 1 y, a continuación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel inferior de dosis. Si no hay resolución a grado ≤ 1 , interrumpir permanentemente.
		Tercera aparición	Interrumpir permanentemente.
	Grados 3 o 4	Cualquiera	Interrumpir permanentemente.
Neuropatía periférica	Grados 2 o 3	Cualquiera (inicial o empeoramiento de una enfermedad preexistente)	Suspender la dosis temporalmente hasta que se alcance el grado ≤ 1 y, a continuación, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel inferior de dosis.
	Grado 4	Cualquiera	Interrumpir permanentemente.
Reacciones adversas cutáneas graves (incluido síndrome de Stevens-Johnson [SSJ])	Sospechas (cualquier grado)	Cualquiera	Suspender la dosis temporalmente de inmediato y consultar a un especialista para confirmar el diagnóstico.
	Grados 3 o 4 confirmados	Cualquiera	Interrumpir permanentemente.

*La toxicidad se ha clasificado según los criterios terminológicos comunes para reacciones adversas del National Cancer Institute (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versión 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), en los que se establece el grado 1 como leve, el grado 2 como moderado, el grado 3 como grave y el grado 4 como potencialmente mortal.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tivdak, se ha de hacer una administración lo antes posible. El calendario de administración se debe ajustar para mantener el intervalo adecuado entre dosis.

Cuidados oftalmológicos

Las pacientes deben seguir estas recomendaciones para reducir el riesgo de reacciones adversas oculares (ver sección 4.4).

Evaluación ocular por parte del profesional sanitario responsable del tratamiento

Antes de cada perfusión, el profesional sanitario responsable del tratamiento debe realizar una revisión de los ojos de la paciente que incluya comprobar el movimiento normal de los ojos, así como preguntar acerca de signos o síntomas oculares. Si existen signos o síntomas oculares, se debe derivar a la paciente a un oftalmólogo (ver sección 4.4).

Colirio con corticoesteroides sin conservantes por vía tópica (p. ej., dexametasona al 0,1 % 3 veces al día, o equivalente según prescripción)

Se debe indicar a las pacientes que se administren 1 gota en cada ojo 3 veces al día iniciando la administración 1 día antes de cada perfusión y continuando con la administración según lo prescrito durante 3 días después de cada perfusión.

Colirio vasoconstrictor sin conservantes por vía tópica (p. ej., brimonidina tartrato al 0,2 %, 3 gotas en cada ojo, o equivalente según prescripción)

Las gotas se deben administrar en cada ojo justo antes de cada perfusión.

Compresas frías

Tras la administración del colirio, se deben aplicar compresas frías en los ojos antes del inicio de la perfusión, y mantenerlas durante la perfusión y en los 30 minutos posteriores a esta.

Colirio lubricante sin conservantes por vía tópica

Se debe indicar a las pacientes que se administren colirio lubricante varias veces al día durante el tratamiento y durante los 30 días posteriores a la última dosis de Tivdak.

Lentes de contacto

Se debe advertir a las pacientes que eviten utilizar lentes de contacto durante toda la duración del tratamiento, a menos que se lo indique su oftalmólogo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCL] > 60 -90 ml/min) o moderada (CrCL 30-60 ml/min). Tisotumab vedotina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL 15- < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (CrCL < 15 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de > 1 a 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN] y cualquier valor de aspartato aminotransferasa [AST], o bien bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN, según lo definido usando los criterios del National Cancer Institute para insuficiencia hepática). No obstante, puesto que se espera que la exposición sea mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Tisotumab vedotina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tivdak en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tivdak es para uso por vía intravenosa. La dosis recomendada se debe administrar mediante perfusión intravenosa en el transcurso de 30 minutos. Tisotumab vedotina no se debe administrar como inyección intravenosa ni como bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones adversas oculares

Se produjeron reacciones adversas oculares en pacientes tratadas con tisotumab vedotina en estudios clínicos con pacientes con cáncer de cuello uterino (ver sección 4.8). Las reacciones adversas oculares más frecuentes fueron conjuntivitis, ojo seco, queratitis y blefaritis.

Antes de la primera perfusión y según esté clínicamente indicado, se debe derivar a las pacientes a un oftalmólogo para que les realice un examen oftalmológico completo (que incluya la medición de la agudeza visual y una exploración con lámpara de hendidura). Antes de cada perfusión, el profesional sanitario responsable del tratamiento debe realizar una revisión de los ojos de la paciente que incluya comprobar el movimiento normal de los ojos, así como preguntar acerca de signos o síntomas oculares. Se debe supervisar a las pacientes para detectar nuevos signos o síntomas oculares o su empeoramiento y, si es necesario, se las debe derivar lo antes posible a un oftalmólogo. Se debe indicar a las pacientes que notifiquen rápidamente cualquier signo o síntoma ocular nuevo o que empeore. En función de la gravedad de la reacción adversa, se deberá reducir la dosis de Tivdak o interrumpir la administración de forma temporal o permanente (ver sección 4.2).

Las pacientes deben seguir las recomendaciones de la subsección “Cuidados oftalmológicos” de la sección 4.2 para reducir el riesgo de reacciones adversas oculares (ver sección 4.2).

Neuropatía periférica

Se ha producido neuropatía periférica con tisotumab vedotina, incluidos acontecimientos de grado 3 (ver sección 4.8).

Se debe supervisar a las pacientes para detectar síntomas generales de neuropatía, como parestesia, sensación de quemazón u hormigueo, dolor neuropático, debilidad muscular o disestesia. Puede ser necesario reducir la dosis de Tivdak, suspender temporalmente la dosis o interrumpir permanentemente el tratamiento en pacientes que experimenten neuropatía periférica de nueva aparición o que empeore (ver sección 4.2).

Reacciones adversas cutáneas graves

En las pacientes tratadas con tisotumab vedotina se pueden producir reacciones adversas cutáneas graves, incluidos acontecimientos de SSJ mortales o potencialmente mortales. Se debe supervisar a las pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas cutáneas graves, entre los que se incluyen lesiones cutáneas en diana, reacciones cutáneas que empeoran, formación de ampollas o descamación de la piel, llagas dolorosas en la boca, nariz, garganta o zona genital, fiebre o síntomas de tipo gripal y ganglios linfáticos hinchados. Si se producen signos o síntomas de reacciones adversas cutáneas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Tivdak hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda consultar pronto a un especialista para garantizar una mayor precisión del diagnóstico y un tratamiento adecuado. La administración de Tivdak se debe interrumpir permanentemente si se confirman reacciones adversas cutáneas graves de grado 3 o 4, incluido el SSJ (ver sección 4.2).

Toxicidad embriofetal

De acuerdo con su mecanismo de acción y con la información obtenida en los estudios realizados en animales, tisotumab vedotina puede provocar daño fetal, incluyendo toxicidad embriofetal y malformaciones estructurales, si se administra a mujeres embarazadas (ver secciones 4.6 y 5.3). Se debe verificar si las mujeres en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Tivdak. Se debe indicar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tivdak y durante los 2 meses siguientes a la última dosis (ver sección 4.6).

Pacientes excluidas de los estudios clínicos

Se excluyó de los estudios clínicos a las pacientes con las siguientes patologías: enfermedad ocular superficial activa clínicamente significativa, episodios previos de conjuntivitis cicatricial o SSJ ocular, neuropatía periférica de grado ≥ 2 , trastornos o riesgos de sangrado clínicamente significativos o riesgo cardiovascular (ver sección 5.1). En ausencia de datos, tisotumab vedotina se debe usar con precaución en estas poblaciones tras considerar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individualizada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizados estudios formales de interacciones entre tisotumab vedotina y otros fármacos.

Inhibidores, sustratos e inductores del CYP3A4

Estudios de interacciones con otros fármacos

Estudios clínicos

Inhibidores potentes del CYP3A4: ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) administrado de forma concomitante con otro conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) que contiene MMAE incrementó la exposición a la MMAE, sin alteraciones en la exposición al CAF. Es probable que el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 con tisotumab vedotina produzca efectos similares en MMAE no conjugada y CAF. Se recomienda tener precaución en caso de tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4. Se debe controlar exhaustivamente la aparición de reacciones adversas en los pacientes cuando tisotumab vedotina se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol).

Inductores potentes del CYP3A4: rifampicina (un inductor potente del CYP3A4) administrada de forma concomitante con otro CAF que contiene MMAE redujo la exposición a la MMAE, sin alteraciones en la exposición al CAF. Es probable que el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 con tisotumab vedotina produzca efectos similares en MMAE no conjugada y CAF.

Sustratos sensibles al CYP3A4: la administración concomitante de otro CAF que contiene MMAE con midazolam (un sustrato sensible al CYP3A4) no afectó a la exposición de midazolam. De forma parecida, no se espera que tisotumab vedotina altere la exposición a fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Estudios in vitro

Sistemas transportadores: la MMAE es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es un inhibidor de la P-gp.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe verificar si las mujeres en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Tivdak. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 2 meses tras finalizar el tratamiento.

Se debe recomendar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de Tivdak.

Embarazo

No se dispone de datos relativos al uso de tisotumab vedotina en mujeres embarazadas.

De acuerdo con su mecanismo de acción y con la información obtenida en los estudios realizados en animales, tisotumab vedotina podría provocar daño embriofetal, incluyendo toxicidad embriofetal y malformaciones estructurales, si se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

No debe utilizarse Tivdak durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con tisotumab vedotina.

Lactancia

Se desconoce si tisotumab vedotina se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Tivdak y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

De acuerdo con la información obtenida en los estudios realizados en animales, tisotumab vedotina podría afectar a la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tisotumab vedotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Debido a las posibles reacciones adversas, como reacciones adversas oculares y neuropatía periférica (ver secciones 4.4 y 4.8), se debe indicar a las pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas hasta que estén seguras de que Tivdak no les afecta negativamente. Se debe tener en cuenta el estado clínico de la paciente al evaluar su capacidad de realizar tareas que requieran el uso del juicio o habilidades motoras o cognitivas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa identificadas en 425 pacientes expuestas a al menos una dosis de tisotumab vedotina 2 mg/kg por vía intravenosa durante una mediana de duración de 3,7 meses en los estudios clínicos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) fueron neuropatía periférica (39 %), náuseas (37 %), epistaxis (33 %), conjuntivitis (32 %), alopecia (31 %), anemia (27 %) y diarrea (25 %).

Se produjeron reacciones adversas graves (grado ≥ 3) en el 56 % de las pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron anemia (10 %), neuropatía periférica (6 %), fatiga (5 %), dolor abdominal (3 %), neutropenia (3 %), vómitos (2 %), astenia (2 %) y diarrea (2 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 37 % de las pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron dolor abdominal (2 %), estreñimiento (2 %), pirexia (2 %), neuropatía periférica (2 %) y vómitos (2 %). Se produjeron reacciones adversas fatales en el 2 % de los pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que motivaron la interrupción permanente del tratamiento en el 15 % de las pacientes que recibieron tisotumab vedotina; las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la interrupción permanente del tratamiento (≥ 2 %) fueron neuropatía periférica (7 %), conjuntivitis (2 %) y queratitis (2 %).

Se produjeron reacciones adversas que motivaron la interrupción temporal de la dosis en el 37 % de las pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la interrupción temporal de la dosis (≥ 2 %) fueron conjuntivitis (6 %), neuropatía periférica (6 %) y queratitis (3 %).

Se produjeron reacciones adversas que motivaron la reducción de la dosis en el 25 % de las pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la reducción de la dosis (≥ 2 %) fueron neuropatía periférica (6 %), conjuntivitis (5 %) y queratitis (3 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con tisotumab vedotina se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y el término preferente de MedDRA (ver Tabla 3). Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas aparecen según las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Neutropenia
	Poco frecuentes	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica ¹
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Conjuntivitis, ojo seco ² , queratitis
	Frecuentes	Irritación ocular ³ , blefaritis, queratitis puntiforme, queratitis ulcerosa, prurito en el ojo, hiperemia ocular, úlcera conjuntival, entropión, hiperemia conjuntival, episcleritis, meibomitis
	Poco frecuentes	Erosión corneal, triquiasis, presencia de tinción de la córnea con tinte vital, cicatriz conjuntival, queratopatía, trastorno conjuntival, erosión conjuntival, edema palpebral, madarosis, disfunción de la glándula de Meibomio, edema periorbitario, simbléfaron, chalazión, abrasión conjuntival, edema conjuntival, degeneración corneal, irritación corneal, opacidad corneal, cicatriz corneal, adelgazamiento de la córnea, eritema del párpado, costra en margen palpebral, conjuntivitis no infecciosa, hinchazón del párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas ⁴ , diarrea ⁵ , estreñimiento, dolor abdominal ⁶ , vómitos

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia, erupción ⁷ , prurito
	Frecuentes	Eritema multiforme, dermatitis ampollar, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, astenia

¹Neuropatía periférica incluye neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensitivomotora periférica, debilidad muscular, neuropatía periférica motora, hipoestesia, alteración de la marcha, neuralgia, sensación de quemazón, polineuropatía desmielinizante, neurotoxicidad, polineuropatía, pérdida de sensibilidad y sensación de quemazón en piel.

²Ojo seco incluye ojo seco y lagrimeo aumentado.

³Irritación ocular incluye secreción ocular, dolor ocular, irritación ocular y edema del ojo.

⁴Náuseas incluye náuseas y arcadas.

⁵Diarrea incluye diarrea y gastroenteritis.

⁶Dolor abdominal incluye dolor en el abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y sensibilidad abdominal.

⁷Erupción incluye erupción, erupción maculopapular, eritema, eczema, erupción macular, dermatitis acneiforme, erupción pustular, urticaria, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, irritación de la piel y toxicidad cutánea.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas oculares

Se produjeron reacciones adversas oculares en el 55 % de las 425 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con tisotumab vedotina en estudios clínicos. Las reacciones adversas oculares más frecuentes fueron conjuntivitis (32 %), ojo seco (17 %), queratitis (12 %) y blefaritis (5 %). Se produjeron reacciones adversas oculares de grado 3 en el 3 % de las pacientes. Se notificaron casos de queratitis ulcerosa de grado 3 en el 1,2 % de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas oculares de grado 4, incluida queratitis ulcerosa, en el 0,2 % de las pacientes.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de reacción adversa ocular de cualquier grado fue de 1,2 meses (intervalo: 0 a 17,1). Las reacciones adversas oculares motivaron la interrupción permanente del tratamiento en el 6 % de las pacientes, la interrupción temporal de la dosis en el 13 % de las pacientes y la reducción de la dosis en el 12 % de las pacientes. De las pacientes que experimentaron reacciones adversas oculares, el 59 % lograron la resolución completa y el 31 % mostraron una mejoría parcial en el último seguimiento. De las pacientes con reacciones adversas oculares persistentes en el último seguimiento, el 28 % presentaban reacciones de grado 1 como máximo, el 10 % presentaban reacciones de grado 2 como máximo y el 3 % presentaban reacciones de grado 3 como máximo. Para las pacientes en las que los acontecimientos se resolvieron, la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 0,59 meses (intervalo: 0 a 12,6) (ver sección 4.4).

Neuropatía periférica

Se produjo neuropatía periférica en el 39 % de las 425 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con tisotumab vedotina en estudios clínicos; el 6 % de los casos fueron de grado 3. Los acontecimientos de neuropatía periférica de cualquier grado más frecuentes fueron neuropatía sensitiva periférica (23 %), neuropatía periférica (5 %), parestesia (4 %), neuropatía sensitivomotora periférica (3 %) y debilidad muscular (3 %).

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de neuropatía periférica de cualquier grado fue de 2,4 meses (intervalo: 0 a 11,3). De las pacientes que experimentaron neuropatía periférica, el 18 % lograron la resolución completa y el 21 % mostraron una mejoría parcial en el último seguimiento. De las pacientes con neuropatía periférica persistente en el último seguimiento, el 45 % presentaban reacciones de grado 1 como máximo, el 27 % presentaban reacciones de grado 2 como máximo y el 10 % presentaban reacciones de grado 3 como máximo. Para las pacientes en las

que los acontecimientos se resolvieron, la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 0,72 meses (intervalo: 0 a 20,7) (ver sección 4.4).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves en el 1,6 % de las 425 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con tisotumab vedotina en estudios clínicos, incluyendo eritema multiforme (0,7 %), dermatitis ampollosa (0,5 %) y SSJ (0,5 %). Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves de grado ≥ 3 en el 0,5 % de las pacientes, incluida 1 paciente con desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de reacción adversa cutánea grave fue de 0,2 meses (intervalo: 0,1 a 0,9). De las pacientes que experimentaron reacciones adversas cutáneas graves, el 43 % alcanzaron una resolución completa en el último seguimiento. Para las pacientes en las que los acontecimientos se resolvieron, la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 0,79 meses (intervalo: 0,5 a 2,3).

Reacciones adversas gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales de cualquier grado notificados con mayor frecuencia en las 425 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con tisotumab vedotina fueron náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y vómitos. El 37 % de las pacientes experimentó náuseas, que fueron de grado ≥ 3 en el 1 % de las pacientes. El 25 % de las pacientes experimentó diarrea, que fue de grado ≥ 3 en el 2 % de las pacientes. El 24 % de las pacientes experimentó estreñimiento, que fue de grado ≥ 3 en el 1 % de las pacientes. El 22 % de las pacientes experimentó dolor abdominal, que fue de grado ≥ 3 en el 3 % de las pacientes. El 20 % de las pacientes experimentó vómitos, que fueron de grado ≥ 3 en el 2 % de las pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De las 425 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con tisotumab vedotina en estudios clínicos, 60 (14 %) tenían ≥ 65 años de edad. Se produjeron reacciones adversas de grado ≥ 3 en el 60 % de las pacientes de ≥ 65 años y en el 55 % de las pacientes de < 65 años. Se produjeron reacciones adversas graves en el 35 % de las pacientes de ≥ 65 años y en el 38 % de las pacientes de < 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de tisotumab vedotina. En caso de sobredosis, se debe supervisar estrechamente a la paciente por si aparecen reacciones adversas y se le debe administrar un tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX23

Mecanismo de acción

Tisotumab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) específico del factor tisular (FT), una

proteína de la superficie tisular que, en varios tumores sólidos, presenta niveles de expresión altos en comparación con el tejido normal. La MMAE, una molécula pequeña que altera la red de microtúbulos, está unida al anticuerpo a través de un enlazador escindible por proteasa. Tisotumab vedotina se une a las células tumorales que expresan FT, el complejo CAF-FT se internaliza y la liberación local de MMAE se produce mediante escisión proteolítica. La MMAE altera la red de microtúbulos de las células que se están dividiendo activamente, lo que conduce a la interrupción del ciclo celular y a la muerte celular apoptótica.

La citotoxicidad directa en células que expresan FT, la citotoxicidad por proximidad, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y la muerte celular inmunogénica de tisotumab y/o tisotumab vedotina se han demostrado *in vitro*.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) frecuentemente (5 % en estudios clínicos). No se observó ningún efecto de los AAF en la farmacocinética, en la seguridad ni en la eficacia; no obstante, los datos todavía son limitados.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de tisotumab vedotina (2 mg/kg cada 3 semanas) sobre el intervalo QTc en 153 pacientes. Con una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, tisotumab vedotina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la prolongación del intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de cuello uterino

SGNTV-003

La eficacia de tisotumab vedotina se evaluó en un estudio de fase 3 abierto, multicéntrico y aleatorizado (SGNTV-003) en el que participaron 502 pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico que habían recibido uno o dos tratamientos sistémicos previos que incluían doble quimioterapia antineoplásica (se permitió la participación de pacientes sin exposición anterior al platino) con o sin bevacizumab y un fármaco anti-PD-1/PD-L1, si eran elegibles y según disponibilidad. Se aleatorizó a las participantes a una proporción 1:1 para recibir tisotumab vedotina 2 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, o bien la quimioterapia determinada por el investigador (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán o pemetrexed) hasta que se produjera progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La aleatorización se estratificó por estado funcional ECOG (0 frente a 1), la administración previa de bevacizumab (sí frente a no), la región (EE. UU., UE, otra) y la administración anterior de fármacos anti-PD-1 o anti-PD-L1 (sí frente a no). La respuesta tumoral se evaluó cada 6 semanas durante las primeras 30 semanas, y posteriormente cada 12 semanas.

Se excluyó del estudio a pacientes con histología primaria neuroendocrina, linfóide o sarcomatoide, enfermedad ocular superficial activa clínicamente significativa, episodios previos de conjuntivitis cicatricial o SSJ ocular, neuropatía periférica de grado ≥ 2 , trastornos o riesgos de sangrado clínicamente significativos, incluidos defectos de coagulación conocidos, hemorragia alveolar difusa causada por vasculitis y diátesis hemorrágica conocida, o problemas o riesgos cardiovasculares significativos.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias clave fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, evaluadas por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1.

En las 502 pacientes aleatorizadas, la mediana de edad fue de 50 años (intervalo: 26 a 80); el 49 % de las pacientes eran blancas, el 36 % eran asiáticas y el 2 % eran negras. El 17 % de las pacientes tenían ≥ 65 años. El 20 % de las pacientes eran hispanas o latinas. El 63 % de las pacientes tenían carcinoma

de células escamosas, el 32 % tenían adenocarcinoma y el 5 % tenían histología adenoepidermoide. El estado funcional ECOG era 0 (54 %) o 1 (46 %). El 61 % de las pacientes habían recibido previamente una línea de tratamiento sistémico, y el 38 % habían recibido dos líneas de tratamiento sistémico. Seis pacientes (1,2 %) no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia que contuviera platino y 496 pacientes (99 %) sí que habían recibido dicho tratamiento en el contexto de cáncer recurrente o metastásico. El 64 % de las pacientes habían recibido bevacizumab y el 27 % de las pacientes habían recibido un fármaco anti-PD-1 o anti-PD-L1 como parte del tratamiento sistémico anterior.

Con una mediana de duración del seguimiento de 10,8 meses (IC del 95 %: 10,3 a 11,6), en el estudio SGNTV-003 se demostraron mejoras estadísticamente significativas en la SG, la SLP y la TRO para las pacientes tratadas con tisotumab vedotina en comparación con las pacientes tratadas con quimioterapia. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 4: Resultados de eficacia en el estudio SGNTV-003

Tabla 4. Resultados de eficacia en el estudio SGN-IV-665		
Variable de eficacia	Tisotumab vedotina N = 253	Quimioterapia N = 249
Supervivencia global		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediana en meses (IC del 95 %)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,70 (0,54; 0,89)	
Valor de <i>p</i> bilateral	0,0038 ¹	
Supervivencia libre de progresión²		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediana en meses (IC del 95 %)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,67 (0,54; 0,82)	
Valor de <i>p</i> bilateral	<0,0001 ³	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (RC + RP)²		
TRO (%) (IC del 95 %)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Duración de la respuesta⁴		
Mediana en meses (IC del 95 %)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NA)

IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; NA: no alcanzada; TRO: tasa de respuesta objetiva; RP: respuesta parcial.

¹El umbral de significación estadística es 0,0226 (bilateral).

²Evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1.

³El umbral de significación estadística es 0,0453 (bilateral).

⁴Basada en pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa o respuesta parcial confirmadas (n = 45 para tisotumab vedotina, n = 13 para quimioterapia).

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global

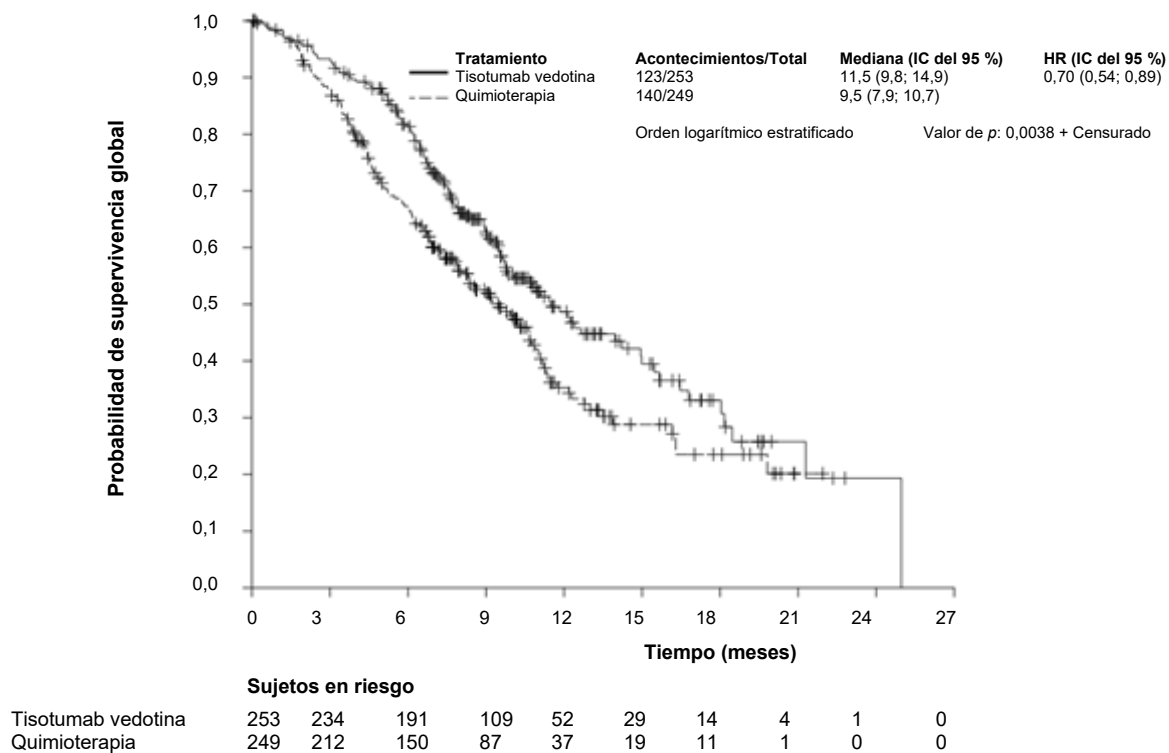
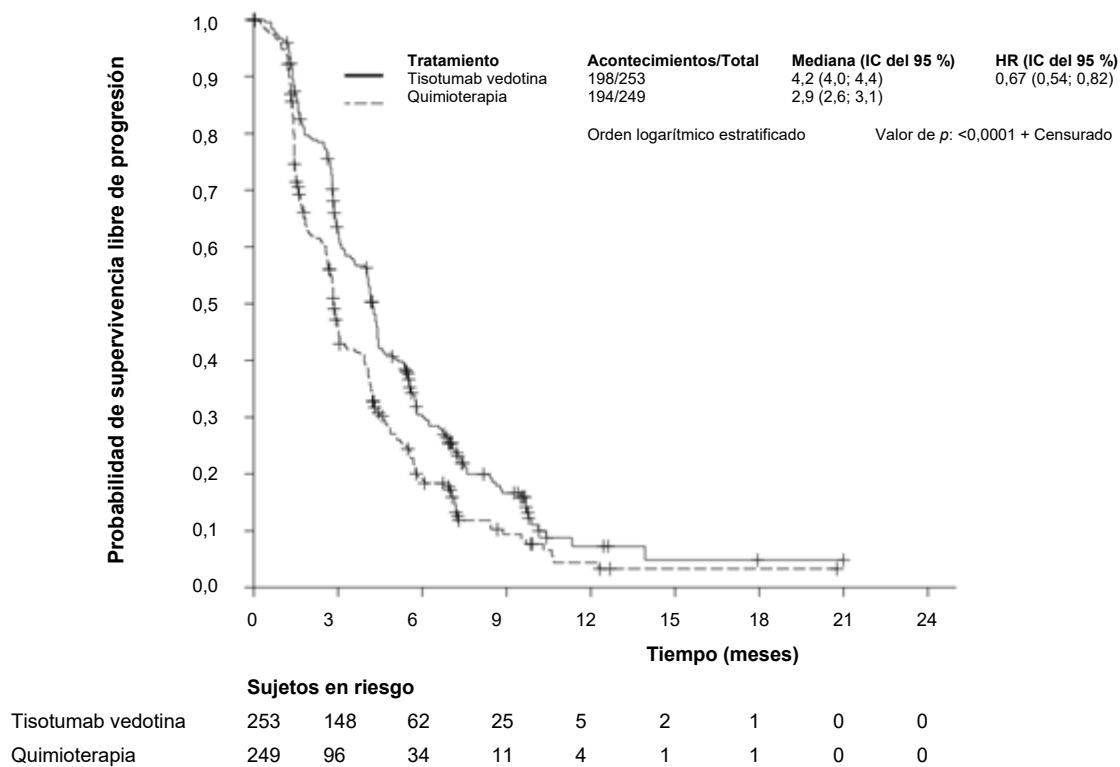


Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión



Los resultados de eficacia de la SG y la SLP fueron, en general, coherentes entre los distintos subgrupos de pacientes especificados anteriormente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los

resultados de los ensayos realizados con Tivdak en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de cuello uterino (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El volumen central de distribución de tisotumab vedotina se ha estimado en 3,10 l según un análisis farmacocinético poblacional.

In vitro, la unión de MMAE a las proteínas plasmáticas humanas fue del 68 al 82 %.

Biotransformación

El catabolismo de tisotumab vedotina no se ha estudiado en seres humanos; no obstante, se espera que el catabolismo produzca pequeños péptidos, aminoácidos, MMAE no conjugada y metabolitos relacionados con la MMAE no conjugada. Tisotumab vedotina libera MMAE mediante escisión proteolítica, y la MMAE es metabolizada principalmente por el CYP3A4 *in vitro*. Los datos *in vivo* obtenidos en animales y seres humanos sugieren que únicamente se metaboliza una pequeña fracción de la MMAE liberada de tisotumab vedotina. No se han determinado los niveles de metabolitos de la MMAE en el plasma humano.

Eliminación

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, la mediana de semivida terminal de tisotumab vedotina es de aproximadamente 4,04 días y la semivida terminal de la MMAE es de aproximadamente 2,56 días. Se estimó que el aclaramiento lineal de tisotumab vedotina es de 1,42 l/día y que, tras una dosis de 2 mg/kg, aproximadamente el 60 % de la dosis se elimina mediante aclaramiento (CL) lineal. Se estimó que el aclaramiento de la MMAE no conjugada es de 42,8 l/día. La eliminación de la MMAE está aparentemente limitada por su tasa de liberación de tisotumab vedotina.

Excreción

La excreción de tisotumab vedotina no se ha caracterizado por completo. Tras una única dosis de otro CAF que contiene MMAE, el 17 % del total de MMAE administrado se recuperó en las heces y el 6 % en la orina en un periodo de tiempo de una semana y principalmente como fármaco inalterado. Tras la administración de tisotumab vedotina, se espera un perfil de excreción de MMAE similar.

Poblaciones específicas

Pacientes de edad avanzada

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad (de 21 a 81 años) no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de tisotumab vedotina.

Sexo

Según un análisis farmacocinético poblacional, el sexo no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de tisotumab vedotina.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a tisotumab vedotina y a la MMAE entre las pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL > 60-90 ml/min, n = 142) o moderada (CrCL 30-60 ml/min, n = 42) y las pacientes con una función renal normal. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave y de la enfermedad renal terminal con o sin diálisis sobre la farmacocinética de tisotumab vedotina y la MMAE no conjugada.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a tisotumab vedotina entre las pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST, o bien bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN, $n = 58$) y las pacientes con una función hepática normal; mientras que la exposición a MMAE fue un 37 % superior en las pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con las pacientes con una función hepática normal. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave o de un trasplante de hígado sobre la farmacocinética de tisotumab vedotina y la MMAE no conjugada.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

En un análisis de la respuesta a la exposición con una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, se relacionó la mayor exposición a tisotumab vedotina con una mayor incidencia de algunas reacciones adversas (p. ej., reacciones adversas oculares de grado ≥ 2), y se relacionó una menor exposición con una menor eficacia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas con tisotumab vedotina aproximadamente a 2,3 – 4,3 veces el área bajo la curva (ABC) a la dosis clínica recomendada para humanos. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas a ≥ 3 mg/kg realizado en monos se detectaron lesiones cutáneas (13 semanas). Al final de un periodo de recuperación de 6 semanas, los cambios en la piel se revirtieron por completo. Tanto en ratas como en monos cynomolgus, la administración de MMAE y tisotumab vedotina (solo en monos a una dosis de ≥ 3 mg/kg) produjo toxicidad reversible en la médula ósea y efectos asociados sobre las células de sangre periférica. Tras un tratamiento con tisotumab vedotina administrado a monos a ≥ 5 mg/kg (13 semanas), se observó enrojecimiento o hinchazón de los ojos y de la conjuntiva (con o sin secreción) y/o conjuntivitis. Estos hallazgos se revirtieron tras un periodo de recuperación de 6 semanas.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tisotumab vedotina ni MMAE en animales.

Genotoxicidad

El ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas reveló un efecto genotóxico de la MMAE a través de un mecanismo aneugénico.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios de fertilidad específicos con tisotumab vedotina ni MMAE en animales. No obstante, los resultados de los estudios de toxicidad a dosis repetidas indican la posibilidad de que tisotumab vedotina afecte a la fertilidad masculina y femenina.

Los resultados de un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 13 semanas llevado a cabo en monos cynomolgus a los que se les administró tisotumab vedotina revelaron atrofia de los túbulos seminíferos de los testículos y ausencia de esperma, descenso del contenido de esperma y vacuolización epitelial de los epidídimos. Estos cambios se asociaron a un menor tamaño de los testículos, y se observó reducción o ausencia total de esperma y de movilidad espermática con dosis de 1, 3 y 5 mg/kg, que corresponden aproximadamente a entre 0,5 y 4 veces la exposición sistémica en seres humanos (según el ABC) con la dosis clínicamente recomendada. Tras un periodo de 6 semanas tras la administración de la dosis, se produjo una recuperación parcial de los cambios en los testículos y los epidídimos con las dosis de 3 y 5 mg/kg y una recuperación completa con la dosis de 1 mg/kg.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados con otros CAF que contienen MMAE se observaron efectos sobre los ovarios. En monos cynomolgus hembra jóvenes, se observó un descenso de leve a moderado en los folículos ováricos secundarios y terciarios, o bien ausencia de estos, con la administración de ≥ 3 mg/kg semanalmente durante 4 semanas. Se observaron evidencias de recuperación de estos efectos transcurridas 6 semanas desde el final de la administración y no se observaron cambios en los folículos primordiales.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con tisotumab vedotina para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos de los estudios en animales, tisotumab vedotina podría causar daño embriofetal si se administra a una mujer embarazada. La administración intravenosa de MMAE a ratas preñadas durante la organogénesis (días 6 y 13 de la gestación) produjo un aumento del total de reabsorciones, pérdidas posteriores a la implantación, partos prematuros, pérdida de fetos viables y de toxicidad embriofetal teratogénica a una dosis de 0,2 mg/kg (aproximadamente 0,5 veces el ABC en seres humanos a la dosis recomendada).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
L-histidina hidrocloreto monohidrato
Sacarosa
D-manitol

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

5 años

Solución reconstituida en el vial

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante un máximo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C o durante un máximo de 8 horas entre 9 °C y 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución elimine el riesgo de contaminación microbiológica, la solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Solución diluida en la bolsa de perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida durante los periodos de tiempo indicados en la Tabla 5.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución elimine el riesgo de contaminación microbiológica, la solución diluida se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Tabla 5: Condiciones de conservación en refrigeración de la solución diluida de Tivdak

Disolvente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de conservación de la solución diluida de Tivdak (incluido el tiempo de perfusión)
Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección	Hasta 18 horas entre 2 °C y 8 °C
Dextrosa 50 mg/ml (5 %) para inyección	Hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C
Solución de Ringer Lactato para inyección	Hasta 12 horas entre 2 °C y 8 °C

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 10 ml con tapón de goma butílica gris, tapón y tapa, cierre con cápsula de aluminio plateado de 20 mm y disco de color granate. Cada caja contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución en vial monodosis

1. Siga los procedimientos de manipulación y eliminación adecuados para los medicamentos citotóxicos.
2. Utilice una técnica aséptica apropiada para la reconstitución y la preparación de las soluciones para administración.
3. Calcule la dosis recomendada en función del peso corporal exacto de la paciente para determinar el número de viales necesarios.
4. Reconstituya cada vial de 40 mg con 4 ml de agua para preparaciones inyectables estéril, lo que resultará en 10 mg/ml de Tivdak.
5. Mueva suavemente cada vial con movimientos circulares hasta que el contenido se haya disuelto por completo. Deje que el vial o los viales reconstituidos se asienten. No agite el vial. No lo exponga a la luz solar directa.
6. Es necesario inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales para observar si presentan partículas o alteración del color antes de la administración (siempre que la solución y el recipiente lo permitan). La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo parduzco y sin partículas visibles. Deseche cualquier vial con partículas visibles o con alteración del color.
7. La solución reconstituida en el vial o viales, cuya cantidad depende de la dosis calculada, se debe añadir a la bolsa de perfusión inmediatamente. Este producto no contiene conservantes. Si no se utilizan inmediatamente, antes de la dilución los viales reconstituidos se pueden conservar refrigerados entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas, o bien a temperatura ambiente (de 9 °C a 25 °C) durante un máximo de 8 horas. No congelar. Deseche los viales con solución reconstituida sin utilizar una vez haya transcurrido el tiempo de conservación recomendado.

Disolución en bolsa de perfusión

8. Extraiga la dosis calculada de solución reconstituida del vial o viales y transfírala a una bolsa de perfusión.
9. Diluya Tivdak con una de las siguientes opciones: dextrosa 50 mg/ml (5 %), cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o solución de Ringer Lactato para inyección. La bolsa de perfusión debe tener una cantidad de diluyente suficiente para obtener una concentración final de 0,7 mg/ml a 2,4 mg/ml de Tivdak.

10. Mezcle la solución diluida invirtiendo la bolsa con cuidado. No agite la bolsa. No la exponga a la luz solar directa.
11. Inspeccione visualmente la bolsa de perfusión para detectar partículas y alteración del color antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo parduzco y sin partículas visibles. No utilice la bolsa de perfusión si observa partículas o alteración del color.
12. Deseche el medicamento no utilizado que quede en los viales monodosis.

Administración

13. Confirme la administración de colirio de corticoesteroides y de colirio vasoconstrictor (ver sección 4.2).
14. Aplique compresas frías para cubrir completamente los ojos tras la administración del colirio vasoconstrictor y manténgalas durante la perfusión y durante los 30 minutos posteriores. Cambie las compresas frías todas las veces que sea preciso durante la perfusión para garantizar que la zona de los ojos permanece fría (ver sección 4.2).
15. Administre de inmediato la perfusión en el transcurso de 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea de 0,2 µm.
16. Si la perfusión no se administra inmediatamente, conserve la solución diluida de Tivdak refrigerada según lo indicado en la Tabla 5 (ver sección 6.3). Deséchela si el tiempo de conservación supera los límites. No congelar. Una vez extraída de la refrigeración, complete la administración de la solución para perfusión diluida de Tivdak en el transcurso de 4 horas (incluido el tiempo de perfusión).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1911/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/marzo/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suiza

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tivdak 40 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
tisotumab vedotina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 40 mg de tisotumab vedotina.
Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 10 mg de tisotumab vedotina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: D-manitol, L-histidina, L-histidina hidrocloreuro monohidrato, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.
1 vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa tras la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1911/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tivdak 40 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
tisotumab vedotina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Solo por vía intravenosa tras reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tivdak 40 mg polvo para concentrado para solución para perfusión tisotumab vedotina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tivdak y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Tivdak
3. Cómo se administra Tivdak
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tivdak
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tivdak y para qué se utiliza

Tivdak es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo tisotumab vedotina.

Se utiliza en adultos para tratar el cáncer de cuello uterino. Tivdak se administra cuando el cáncer ha reaparecido o se ha diseminado después de un tratamiento anterior contra el cáncer.

El principio activo de Tivdak es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína que está diseñada para reconocer y atacar a una diana específica) unido a MMAE, una sustancia diseñada para eliminar las células cancerosas. El anticuerpo monoclonal se une a una proteína llamada factor tisular, que se encuentra en altos niveles en la superficie de muchos tipos de células cancerosas y permite que MMAE entre en las células cancerosas. Una vez dentro de las células cancerosas, MMAE las elimina al interferir con su capacidad para dividirse y crecer. Tivdak también estimula el sistema inmunitario (las defensas naturales del cuerpo) para atacar a las células cancerosas y se espera que estas acciones combinadas frenen la progresión de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Tivdak

No debe recibir Tivdak

- si es alérgico a tisotumab vedotina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Antes de que reciba Tivdak, informe a su profesional sanitario de todas las patologías que tenga, incluidas:

- antecedentes de problemas de visión o problemas oculares
- neuropatía periférica (daño en los nervios que causa entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies)

- problemas del hígado.

Advertencias y precauciones

Problemas oculares

Tivdak puede provocar problemas oculares, incluyendo ojo seco, picor de ojos, sensación de tener algo en el ojo, enrojecimiento ocular, dolor ocular, lagrimeo excesivo, dificultad para abrir el ojo, secreción de costras alrededor del ojo, irritación ocular, sensación de quemazón o picor en el ojo, disminución de la visión o sensibilidad anómala a la luz.

Antes de iniciar el tratamiento con Tivdak, se le derivará a un oftalmólogo para que le realice un examen de los ojos. Su médico le examinará los ojos antes de administrarle cada perfusión (gotero) y le preguntará si ha tenido signos o síntomas de problemas oculares. Si presenta nuevos signos o síntomas de problemas oculares, o estos empeoran, existe la posibilidad de que le deriven a un oftalmólogo. Si tiene problemas en los ojos, puede que su médico interrumpa temporalmente el tratamiento o reduzca la dosis hasta que los signos o síntomas mejoren. Si el problema ocular empeora, es posible que su médico interrumpa el tratamiento definitivamente.

Su médico le prescribirá 3 tipos diferentes de colirio antes de que comience el tratamiento con Tivdak.

Lleve los colirios con usted siempre que se le administre Tivdak y utilícelos del modo que le ha indicado su médico para reducir el riesgo de problemas oculares:

- se debe aplicar 1 gota de colirio de corticoesteroides en cada ojo 3 veces al día; la administración debe comenzar 1 día antes de cada perfusión y continuar según lo prescrito hasta 3 días después de cada perfusión;
- se debe aplicar colirio vasoconstrictor en cada ojo justo antes de cada perfusión;
- se debe aplicar colirio lubricante varias veces al día durante el tratamiento y durante los 30 días posteriores a la última dosis de Tivdak.

Le colocarán compresas frías sobre los ojos antes de la perfusión y deberá mantenerlas colocadas durante la perfusión y en los 30 minutos siguientes.

No utilice lentes de contacto durante el tratamiento con Tivdak, a menos que se lo indique su médico.

Problemas de los nervios

Tivdak puede provocar problemas de los nervios (neuropatía) como entumecimiento, hormigueo o una sensación de ardor en las manos o en los pies o debilidad muscular. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas de problemas de los nervios. Si esto ocurre, puede que su médico interrumpa temporalmente el tratamiento o reduzca la dosis hasta que los síntomas mejoren. Si los síntomas empeoran, es posible que su médico interrumpa el tratamiento definitivamente.

Problemas cutáneos

Tivdak puede provocar problemas cutáneos graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme (formación de parches rojos en la piel) y dermatitis ampollosa (formación de ampollas en la piel). Entre los signos y síntomas se incluyen erupción en forma de anillos (lesiones en diana), formación de ampollas o descamación de la piel, llagas dolorosas o úlceras en la boca, la nariz, la garganta o la zona genital, fiebre o síntomas de tipo gripal o ganglios linfáticos hinchados. Informe a su médico inmediatamente si tiene algún signo o síntoma de reacciones cutáneas graves. Puede que su médico interrumpa temporalmente el tratamiento hasta que determine la causa de estos síntomas. Si la reacción cutánea empeora y se confirma, es posible que su médico interrumpa el tratamiento definitivamente.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Tivdak

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando medicamentos para tratar infecciones fúngicas (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) o infecciones víricas (p. ej., boceprevir, cobicistat, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir), ya que pueden aumentar la cantidad de Tivdak en la sangre. Si toma de forma habitual estos medicamentos, puede que su médico los cambie y le prescriba un medicamento diferente durante el tratamiento.

Informe a su médico si está tomando medicamentos para tratar infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, telitromicina, rifampicina), ya que pueden aumentar o reducir la cantidad de Tivdak en la sangre. Si toma de forma habitual estos medicamentos, puede que su médico los cambie y le prescriba un medicamento diferente durante el tratamiento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Tivdak puede perjudicar al feto. No debe usar este medicamento si está embarazada.

Si es una mujer que está usando Tivdak y puede quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 2 meses después de la interrupción del tratamiento con este medicamento. Si es un hombre que está usando Tivdak y su pareja puede quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos durante 4 meses después de interrumpir el tratamiento con este medicamento. Hable con su médico para que le informe sobre qué métodos anticonceptivos son adecuados para usted.

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna y pudiera dañar a su bebé. No dé el pecho durante el tratamiento ni durante al menos 3 semanas después de la interrupción del tratamiento con Tivdak.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si no se siente bien durante el tratamiento.

3. Cómo se administra Tivdak

Se le administrará Tivdak en un hospital o en una clínica, bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de estos tratamientos.

Cuánto Tivdak recibirá

La dosis recomendada de este medicamento es de 2 mg por cada kilogramo de peso corporal (hasta un máximo de 200 mg en pacientes con un peso ≥ 100 kg) administrados una vez cada 3 semanas. Su médico decidirá cuántos ciclos necesita.

Cómo recibirá Tivdak

Se le administrará Tivdak mediante perfusión (gotero) en una vena en el transcurso de 30 minutos. Su médico puede reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Tivdak temporal o definitivamente si padece efectos adversos. Le colocarán compresas frías sobre los ojos durante la perfusión y en los 30 minutos siguientes.

Si omite una dosis de Tivdak

Es muy importante que acuda a todas sus citas para recibir Tivdak. Si omite una cita, póngase en contacto con su médico lo antes posible para programar la siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Tivdak

No interrumpa el tratamiento con Tivdak a menos que lo haya hablado con su médico. Interrumpir el tratamiento puede frenar el efecto del medicamento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos posibles efectos adversos podrían ser graves:

Informe a su médico inmediatamente si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Inflamación de la fina membrana que cubre la parte frontal del ojo (conjuntivitis) o de la capa transparente que cubre la pupila y el iris (queratitis).
- Problemas de los nervios. Informe a su médico inmediatamente si presenta entumecimiento, hormigueo o una sensación de ardor en las manos o en los pies o debilidad muscular.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Daño o ulceración de la capa transparente que cubre la pupila y el iris (queratitis puntiforme, queratitis ulcerosa) o de la fina membrana que cubre la parte frontal del ojo (úlceras conjuntival).
- Inversión hacia dentro del párpado (entropión).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reacciones cutáneas graves. Este medicamento puede causar reacciones cutáneas como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme (formación de parches rojos en la piel) y dermatitis ampollosa (formación de ampollas en la piel). Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos signos o síntomas de reacción cutánea grave: reacciones cutáneas en forma de anillos (lesiones en diana), erupción o picor que empeora, formación de ampollas o descamación de la piel, llagas dolorosas o úlceras en la boca, la nariz, la garganta o la zona genital, fiebre o síntomas de tipo gripal o ganglios linfáticos hinchados.
- Formación de cicatrices o cambios en la capa transparente que cubre la pupila y el iris (cicatriz corneal, degeneración corneal) o en la fina membrana que cubre la parte frontal del ojo (cicatriz conjuntival).
- Inflamación del ojo que causa que el párpado se adhiera al globo ocular (simbléfaron).

Otros posibles efectos adversos

A continuación, se enumeran otros efectos adversos. Informe a su médico o enfermero si tiene alguno

de los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Náuseas
- Sangrado de nariz (epistaxis)
- Pérdida del pelo (alopecia)
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Diarrea
- Estreñimiento
- Disminución del apetito
- Cansancio (fatiga)
- Dolor en el abdomen
- Erupción cutánea
- Ojo seco
- Vómitos
- Fiebre (pirexia)
- Falta de energía (astenia)
- Piel seca o con picor (prurito)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Irritación de ojos
- Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)
- Inflamación del párpado (blefaritis) o de las glándulas del ojo (meibomitis)
- Picor de ojos (prurito en el ojo)
- Enrojecimiento del ojo (hiperemia ocular) o de la fina membrana que cubre la parte frontal del ojo (hiperemia conjuntival)
- Inflamación del tejido que está entre el interior del párpado y la parte blanca del ojo (episcleritis)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Daño, irritación, turbidez o adelgazamiento de la capa transparente que cubre la pupila y el iris (erosión corneal, presencia de tinción de la córnea con tinte vital, queratopatía, irritación corneal, opacidad corneal, adelgazamiento de la córnea)
- Pestañas que crecen hacia el interior del ojo (triquiasis)
- Fiebre con recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- Daño, hinchazón o inflamación de la fina membrana que cubre la parte frontal del ojo (trastorno conjuntival, erosión conjuntival, abrasión conjuntival, edema conjuntival, conjuntivitis no infecciosa)
- Hinchazón, enrojecimiento o formación de costras en el párpado (edema palpebral, hinchazón del párpado, eritema del párpado, costra en margen palpebral)
- Caída de las pestañas (madarosis)
- Disfunción de las glándulas del párpado (disfunción de la glándula de Meibomio)
- Hinchazón alrededor del ojo (edema periorbitario)
- Bulto en el párpado (chalazión)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tivdak

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

No conservar para su reutilización la parte de solución para perfusión no utilizada. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tivdak

- El principio activo es tisotumab vedotina.
- Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 40 mg de tisotumab vedotina.
- Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 10 mg de tisotumab vedotina.

Los demás componentes son L-histidina, L-histidina hidrocloreuro monohidrato, sacarosa, D-manitol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tivdak polvo para concentrado para solución para perfusión es un polvo liofilizado para suspensión de color blanco a blanquecino.

Tivdak se suministra en una caja que contiene 1 vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca
Tel: +45 89 88 95 37
EURmedinfo@genmab.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones de preparación y administración

Reconstitución en vial monodosis

1. Siga los procedimientos de manipulación y eliminación adecuados para los medicamentos citotóxicos.
2. Utilice una técnica aséptica apropiada para la reconstitución y la preparación de las soluciones para administración.
3. Calcule la dosis recomendada en función del peso corporal exacto de la paciente para determinar el número de viales necesarios.
4. Reconstituya cada vial de 40 mg con 4 ml de agua para preparaciones inyectables estéril, lo que resultará en 10 mg/ml de Tivdak.
5. Mueva suavemente cada vial con movimientos circulares hasta que el contenido se haya disuelto por completo. Deje que el vial o los viales reconstituidos se asienten. No agite el vial. No lo exponga a la luz solar directa.
6. Es necesario inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales para observar si presentan partículas o alteración del color antes de la administración (siempre que la solución y el recipiente lo permitan). La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo parduzco y sin partículas visibles. Deseche cualquier vial con partículas visibles o con alteración del color.
7. La solución reconstituida en el vial o viales, cuya cantidad depende de la dosis calculada, se debe añadir a la bolsa de perfusión inmediatamente. Este producto no contiene conservantes. Si no se utilizan inmediatamente, antes de la dilución los viales reconstituidos se pueden conservar refrigerados entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas, o bien a temperatura ambiente (de 9 °C a 25 °C) durante un máximo de 8 horas. No congelar. Deseche los viales con solución reconstituida sin utilizar una vez haya transcurrido el tiempo de conservación recomendado.

Disolución en bolsa de perfusión

8. Extraiga la dosis calculada de solución reconstituida del vial o viales y transfírela a una bolsa de perfusión.
9. Diluya Tivdak con una de las siguientes opciones: dextrosa 50 mg/ml (5 %), cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o solución de Ringer Lactato para inyección. La bolsa de perfusión debe tener una cantidad de diluyente suficiente para obtener una concentración final de 0,7 mg/ml a 2,4 mg/ml de Tivdak.
10. Mezcle la solución diluida invirtiendo la bolsa con cuidado. No agite la bolsa. No la exponga a la luz solar directa.
11. Inspeccione visualmente la bolsa de perfusión para detectar partículas y alteración del color antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo parduzco y sin partículas visibles. No utilice la bolsa de perfusión si observa partículas o alteración del color.
12. Deseche el medicamento no utilizado que quede en los viales monodosis.

Administración

13. Confirme la administración de colirio de corticoesteroides y de colirio vasoconstrictor (ver sección 4.2).
14. Aplique compresas frías para cubrir completamente los ojos tras la administración del colirio vasoconstrictor y manténgalas durante la perfusión y durante los 30 minutos posteriores. Cambie las compresas frías todas las veces que sea preciso durante la perfusión para garantizar que la zona de los ojos permanece fría (ver sección 4.2).
15. Administre de inmediato la perfusión en el transcurso de 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea de 0,2 µm.
16. Si la perfusión no se administra inmediatamente, conserve la solución diluida de Tivdak refrigerada según lo indicado en la Tabla 1. Deséchela si el tiempo de conservación supera los límites. No congelar. Una vez extraída de la refrigeración, complete la administración de la

solución para perfusión diluida de Tivdak en el transcurso de 4 horas (incluido el tiempo de perfusión).

Tabla 1: Condiciones de conservación en refrigeración de la solución diluida de Tivdak

Disolvente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de conservación de la solución diluida de Tivdak (incluido el tiempo de perfusión)
Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección	Hasta 18 horas entre 2 °C y 8 °C
Dextrosa 50 mg/ml (5 %) para inyección	Hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C
Solución de Ringer Lactato para inyección	Hasta 12 horas entre 2 °C y 8 °C

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.