

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tivdak 40 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 40 mg tisotumab vedotina.

Nakon rekonstitucije jedan ml otopine za infuziju sadrži 10 mg tisotumab vedotina.

Tisotumab vedotin se sastoji od potpuno ljudskog IgG1 kapa protutijela konjugiranog na monometilauristatin E (MMAE) putem valin citrulinske (vc) poveznice koja se može odcijepiti proteazom.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Tivdak je kao monoterapija indiciran za liječenje odraslih bolesnika s rekurentnim ili metastatskim rakom vrata maternice s progresijom bolesti tijekom ili nakon primanja sistemske terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tivdak treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u primjeni terapija protiv raka. Prije prve infuzije i kako je klinički indicirano, oftalmolog treba obaviti oftalmološki pregled, uključujući provjeru oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom (vidjeti „Njega očiju” na kraju ovog dijela i dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tivdak je 2 mg/kg (do najviše 200 mg za bolesnice tjelesne težine ≥ 100 kg) svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodbe doze

Raspored za preporučeno smanjenje doze lijeka Tivdak prikazan je u tablici 1. Potrebno je trajno prekinuti s primjenom lijeka Tivdak u bolesnice koje ne podnose dozu od 0,9 mg/kg.

Tablica 1: Raspored smanjenja doze

	Razina doze
Početna doza	2 mg/kg (do najviše 200 mg)
Prvo smanjenje doze	1,3 mg/kg (do najviše 130 mg)
Drugo smanjenje doze	0,9 mg/kg (do najviše 90 mg)

Preporučene prilagodbe doze radi nuspojava prikazane su u tablici 2. Bolesnice treba uputiti oftalmologu što je prije moguće radi procjene novonastalih ili pogoršanja postojećih očnih simptoma (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2: Prilagodbe doze

Nuspojava	Težina*	Pojava	Prilagodba doze
Keratitis	1. stupanj	Bilo koja pojava	Odgoditi primjenu dok bolesnica ne bude klinički stabilna, zatim nastaviti s liječenjem istom dozom.
	2. stupanj	Prva pojava	Odgoditi primjenu do postizanja ≤ 1 . stupnja, zatim nastaviti s liječenjem sljedećom nižom razinom doze.
		Druga pojava	Odgoditi primjenu doze do postizanja ≤ 1 . stupnja, zatim nastaviti s liječenjem sljedećom nižom razinom doze. Ako ne dođe do poboljšanja na ≤ 1 . stupanj, trajno prekinuti primjenu.
		Treća pojava	Trajno prekinuti primjenu.
	3. ili 4. stupanj	Bilo koja pojava	Trajno prekinuti primjenu.
Konjunktivalni ulkus	1. ili 2. stupanj	Prva pojava	Odgoditi primjenu dok bolesnica ne bude klinički stabilna, zatim nastaviti s liječenjem sljedećom nižom razinom doze.
		Druga pojava ili više pojava	Odgoditi primjenu doze dok bolesnica ne bude klinički stabilna, zatim nastaviti s liječenjem sljedećom nižom razinom doze. Ako ne dođe do stabilizacije ili poboljšanja, trajno prekinuti primjenu lijeka.
	3. ili 4. stupanj	Bilo koja pojava	Trajno prekinuti primjenu.
Ožiljak na konjunktivi ili rožnici ili simblefaron	Bilo koji stupanj	Bilo koja pojava	Trajno prekinuti primjenu.

Nuspojava	Težina*	Pojava	Prilagodba doze
Konjunktivitis i druge očne reakcije	1. stupanj	Bilo koja pojava	Odgoditi primjenu dok bolesnica ne bude klinički stabilna, zatim nastaviti s liječenjem istom dozom.
	2. stupanj	Prva pojava	Odgoditi primjenu do postizanja $\leq 1.$ stupnja, zatim nastaviti s liječenjem istom dozom.
		Druga pojava	Odgoditi primjenu do postizanja $\leq 1.$ stupnja, zatim nastaviti s liječenjem sljedećom nižom razinom doze. Ako ne dođe do poboljšanja na $\leq 1.$ stupanj, trajno prekinuti primjenu.
		Treća pojava	Trajno prekinuti primjenu.
	3. ili 4. stupanj	Bilo koja pojava	Trajno prekinuti primjenu.
Periferna neuropatija	2. ili 3. stupanj	Bilo koja pojava (početna ili pogoršanje postojećeg stanja)	Odgoditi primjenu do postizanja $\leq 1.$ stupnja, zatim nastaviti s liječenjem sljedećom nižom razinom doze.
	4. stupanj	Bilo koja pojava	Trajno prekinuti primjenu.
Teške kožne nuspojave (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom [SJS])	Suspektne (bilo koji stupanj)	Bilo koja pojava	Odmah prekinuti primjenu i obratiti se za savjet specijalistu radi potvrđivanja dijagnoze.
	Potvrđene 3. ili 4. stupanj	Bilo koja pojava	Trajno prekinuti primjenu.

*Toksičnost je stupnjevana prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak, verzija 5.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v5.0), prema kojima je 1. stupanj blag, 2. stupanj umjeren, 3. stupanj težak, a 4. stupanj za život opasan

Propuštene doze

U slučaju da je planirana doza lijeka Tivdak propuštena, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće. Raspored primjene treba prilagoditi radi održavanja odgovarajućeg intervala između doza.

Njega očiju

Bolesnice se trebaju pridržavati sljedećih preporuka kako bi smanjile rizik od očnih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Pregled očiju od strane nadležnog liječnika

Prije svake infuzije, nadležni liječnik treba pregledati bolesnici oči, što uključuje kontrolu normalnih pokreta oka, i raspitati se o postojanju bilo kakvih očnih znakova ili simptoma. Bolesnicu treba uputiti oftalmologu u slučaju postojanja bilo kakvih očnih znakova ili simptoma (vidjeti dio 4.4).

Kortikosteroidne kapi za oko bez konzervansa za topikalnu primjenu (npr. 0,1 %-tni deksametazon 3 puta na dan ili ekvivalent, kako je propisano)

Bolesnice treba uputiti da primijene 1 kap u svako oko 3 puta na dan, počevši 1 dan prije svake infuzije, i da nastave s primjenom kako je propisano još 3 dana nakon svake infuzije.

Vazokonstriktorske kapi za oko bez konzervansa za topikalnu primjenu (npr. 0,2%-tni brimonidintartarat 3 kapi po oku ili ekvivalent, kako je propisano)

Kapi treba primijeniti u svako oko neposredno prije svake infuzije.

Hladni oblozi

Nakon primjene kapi za oko, treba primijeniti hladne komprese za oči prije početka infuzije i koristiti ih tijekom i još 30 minuta nakon infuzije.

Kapi za ovlaživanje oka bez konzervansa za topikalnu primjenu

Bolesnice treba uputiti da primijene kapi za ovlaživanje oka više puta svaki dan tijekom liječenja i još 30 dana nakon zadnje doze lijeka Tivdak.

Kontaktne leće

Bolesnice treba uputiti da izbjegavaju nositi kontaktne leće tijekom cijelog trajanja terapije, osim ako im je oftalmolog savjetovao drugačije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCL] $> 60 - 90$ ml/min) i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL $30 - 60$ ml/min). Tisotumab vedotin nije ispitan u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL $15 - < 30$ ml/min) ili u završnom stadiju bubrežne bolesti (CrCL < 15 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1 do $1,5 \times$ gornje granice normale (GGN) i bilo koja vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) ili ukupni bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN, definirani primjenom kriterija Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*) za oštećenje funkcije jetre). Međutim, budući da se očekuje povećanje izloženosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, potreban je oprez prilikom liječenja bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Tisotumab vedotin nije ispitan u bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tivdak u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Tivdak je namijenjen za intravensku primjenu. Preporučena doza se mora primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta. Tisotumab vedotin se ne smije primijeniti kao brza (*push*) ili bolus intravenska injekcija.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Očne nuspojave

Očne nuspojave pojavile su se u bolesnica liječenih tisotumab vedotinom u svim kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnica s rakom vrata maternice (vidjeti dio 4.8). Najčešće očne nuspojave bile su konjunktivitis, suho oko, keratitis i blefaritis.

Prije prve infuzije i prema kliničkoj potrebi, bolesnice treba uputiti oftalmologu kako bi obavile kompletan očni pregled (uključujući provjeru oštine vida i pregled procjepnom svjetiljkom). Prije svake infuzije, nadležni liječnik treba pregledati bolesnici oči, što uključuje kontrolu normalnih pokreta oka, i raspitati se o postojanju bilo kakvih očnih znakova ili simptoma. Bolesnice treba pratiti radi moguće pojave novih ili pogoršanja postojećih očnih znakova i simptoma te ih što prije uputiti oftalmologu, ako je to opravdano. Bolesnice treba uputiti da što prije prijave pojavu bilo kakvih novih ili pogoršanje postojećih očnih znakova ili simptoma. Treba odgoditi primjenu lijeka Tivdak, smanjiti njegovu dozu ili trajno prekinuti njegovu primjenu, ovisno o težini nuspojave (vidjeti dio 4.2).

Bolesnice se trebaju pridržavati preporuka u odjeljku „Njega očiju“ u dijelu 4.2 kako bi smanjile rizik od očnih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Periferna neuropatija

Tijekom primjene tisotumab vedotina pojavila se periferna neuropatija, uključujući događaje 3. stupnja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice treba pratiti radi moguće pojave općih simptoma neuropatije, kao što su parestezija, trnci ili osjećaj žarenja, neuropatska bol, slabost u mišićima ili disestezija. U bolesnica u kojih se pojavi nova ili se pogorša postojeća periferna neuropatija može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu doze, smanjiti dozu ili trajno prekinuti primjenu lijeka Tivdak (vidjeti dio 4.2).

Teške kožne nuspojave

U bolesnica liječenih tisotumab vedotinom mogu se pojaviti teške kožne nuspojave, uključujući događaje smrtonosnog ili za život opasnog Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS). Bolesnice treba pratiti radi moguće pojave znakova ili simptoma teških kožnih nuspojava, koje uključuju lezije u obliku mete, pogoršanje kožnih reakcija, stvaranje mjehurića na koži ili ljuštenje kože, bolne rane u ustima, nosu, grlu ili na genitalnom području, vrućicu ili simptome nalik gripi i otečene limfne čvorove. Ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih nuspojava, potrebno je odmah odgoditi primjenu lijeka Tivdak dok se ne utvrdi etiologija reakcije. Preporučuje se rano savjetovanje sa specijalistom kako bi se osigurala veća dijagnostička točnost i odgovarajuće liječenje. Potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Tivdak kod potvrđenog 3. ili 4. stupnja teških kožnih nuspojava, uključujući SJS (vidjeti dio 4.2).

Embriofetalna toksičnost

Na temelju njegovog mehanizma djelovanja i nalaza dobivenih iz ispitivanja na životinjama, tisotumab vedotin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica, uključujući embriofetalnu toksičnost i strukturne malformacije (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Potrebno je potvrditi status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja lijekom Tivdak. Potrebno je savjetovati žene reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Tivdak i još 2 mjeseca nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Bolesnice koje su isključene iz kliničkih ispitivanja

Bolesnice sa sljedećim stanjima su bile isključene iz kliničkih ispitivanja: klinički značajnom aktivnom bolešću površine oka, bilo kojom prethodnom epizodom cikatricijalnog konjunktivitisa ili očnog SJS-a, perifernom neuropatijom ≥ 2 . stupnja, klinički značajnim problemima krvarenja odnosno rizicima od krvarenja ili kardiovaskularnim rizicima (vidjeti dio 5.1). Zbog nedostatka podataka, u navedenim populacijama tisotumab vedotin treba primjenjivati uz oprez nakon pažljivog razmatranja moguće koristi / rizika za svaki pojedini slučaj.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcije lijek-lijek s tisotumab vedotinom.

Inhibitori, supstrati i induktori enzima CYP3A4

Ispitivanja interakcija lijeka

Klinička ispitivanja

Snažni inhibitori enzima CYP3A4: Kod istodobne primjene s drugim konjugatom protutijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) koji sadrži MMAE, ketokonazol (snažan inhibitor enzima CYP3A4) povećao je izloženost MMAE-u, bez promjene u izloženosti ADC-u. Istodobna primjena snažnih inhibitora enzima CYP3A4 s tisotumab vedotinom bi vjerojatno dovela do sličnih učinaka na nekonjugirani MMAE i ADC. Nužan je oprez u slučaju liječenja sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4. Potrebno je pomno nadzirati bolesnika radi mogućih nuspojava kada se tisotumab vedotin daje istodobno sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol).

Snažni induktori enzima CYP3A4: Kod istodobne primjene s drugim ADC-om koji sadrži MMAE, rifampicin (snažan induktor enzima CYP3A4) smanjio je izloženost MMAE-u, bez promjene u izloženosti ADC-u. Istodobna primjena snažnih induktora enzima CYP3A4 s tisotumab vedotinom bi vjerojatno dovela do sličnih učinaka na nekonjugirani MMAE i ADC.

Supstrati osjetljivi na enzim CYP3A4: Kod istodobne primjene s midazolamom (supstrat osjetljiv na enzim CYP3A4), drugi ADC koji sadrži MMAE nije utjecao na izloženost midazolamu. Slično tomu, ne očekuje se da će tisotumab vedotin promijeniti izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4.

In vitro ispitivanja

Sustavi prijenosnika: MMAE je supstrat P-glikoproteina (P-gp), ali nije inhibitor P-gp-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Potrebno je potvrditi status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja lijekom Tivdak. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon prekida liječenja.

Muškarcima čije su partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Tivdak.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni tisotumab vedotina u trudnica.

Na temelju njegovog mehanizma djelovanja i nalaza dobivenih iz ispitivanja na životinjama, tisotumab vedotin bi mogao uzrokovati embriofetalno oštećenje kada se primjenjuje u trudnica, uključujući embriofetalnu toksičnost i strukturne malformacije (vidjeti dio 5.3).

Tivdak se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučaju da kliničko stanje žene zahtijeva liječenje tisotumab vedotinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tisotumab vedotin u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za

dojenčad. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Tivdak i još najmanje 3 tjedna nakon primjene zadnje doze.

Plodnost

Na temelju nalaza dobivenih iz ispitivanja na životinjama, tisotumab vedotin može smanjiti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tisotumab vedotin umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava, kao što su očne nuspojave i periferna neuropatija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), bolesnice je potrebno savjetovati da budu oprezne prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima dok ne budu sigurne da lijek Tivdak nema nepovoljan utjecaj na njih. Potrebno je uzeti u obzir klinički status bolesnice prilikom procjene sposobnosti bolesnice da obavlja zadatke koji zahtijevaju prosuđivanje, motoričke ili kognitivne vještine.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osim ako je drugačije navedeno, učestalosti nuspojava temelje se na učestalostima štetnih događaja nastalih zbog bilo kojeg razloga, utvrđenim u 425 bolesnica izloženih najmanje jednoj dozi tisotumab vedotina od 2 mg/kg primijenjenoj intravenski tijekom medijana trajanja od 3,7 mjeseci u kliničkim ispitivanjima.

Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) bile su periferna neuropatija (39 %), mučnina (37 %), epistaksa (33 %), konjunktivitis (32 %), alopecija (31 %), anemija (27 %) i proljev (25 %).

Teške (≥ 3 . stupnja) nuspojave pojavile su se u 56 % bolesnica. Najčešće teške nuspojave ($\geq 2\%$) bile su anemija (10 %), periferna neuropatija (6 %), umor (5 %), bol u abdomenu (3 %), neutropenija (3 %), povraćanje (2 %), astenija (2 %) i proljev (2 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 37 % bolesnica. Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) bile su bol u abdomenu (2 %), konstipacija (2 %), pireksija (2 %), periferna neuropatija (2 %) i povraćanje (2 %). Nuspojave sa smrtnim ishodom su se pojavile u 2% bolesnika.

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja pojavile su se u 15 % bolesnica koje su primale tisotumab vedotin; najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja ($\geq 2\%$) bile su periferna neuropatija (7 %), konjunktivitis (2 %) i keratitis (2 %).

Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene doze pojavile su se u 37 % bolesnica; najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene doze ($\geq 2\%$) bile su konjunktivitis (6 %), periferna neuropatija (6 %) i keratitis (3 %).

Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze pojavile su se u 25 % bolesnica; najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze ($\geq 2\%$) bile su periferna neuropatija (6 %), konjunktivitis (5 %) i keratitis (3 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja za tisotumab vedotin navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima (vidjeti tablicu 3). Unutar svake klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj učestalosti.

Tablica 3: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	anemija
	Često	neutropenija
	Manje često	febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	periferna neuropatija ¹
Poremećaji oka	Vrlo često	konjunktivitis, suho oko ² , keratitis
	Često	iritacija oka ³ , blefaritis, točkasti keratitis, ulcerozni keratitis, svrbež oka, očna hiperemija, konjunktivalni ulkus, entropij, konjunktivalna hiperemija, episkleritis, upala Meibomovih žlijezda
	Manje često	erozija rožnice, trihijaza, prisutnost vitalne boje u rožnici, ožiljak na konjunktivi, keratopatija, konjunktivalni poremećaj, konjunktivalna erozija, edem vjeđe, madaroza, disfunkcija Meibomovih žlijezda, periorbitalni edem, simblefaron, halacion, konjunktivalna abrazija, konjunktivalni edem, degeneracija rožnice, iritacija rožnice, opacitet rožnice, ožiljak na rožnici, stanjivanje rožnice, eritem vjeđe, stvaranje kraste na rubu vjeđe, neinfektivni konjunktivitis, oticanje vjeđe
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina ⁴ , proljev ⁵ , konstipacija, bol u abdomenu ⁶ , povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	alopecija, osip ⁷ , svrbež
	Manje često	multiformni eritem, bulozni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor, pireksija, astenija

¹Periferna neuropatija uključuje perifernu senzornu neuropatiju, perifernu neuropatiju, paresteziju, perifernu senzomotornu neuropatiju, slabost u mišićima, perifernu motornu neuropatiju, hipoesteziju, poremećaj hoda, neuralgiju, osjećaj žarenja, demijelinizirajuću polineuropatiju, neurotoksičnost, polineuropatiju, gubitak osjeta i osjećaj žarenja na koži.

²Suho oko uključuje suho oko i pojačano suzenje.

³Iritacija oka uključuje iscjedak iz oka, bol u oku, iritaciju oka i edem oka.

⁴Mučnina uključuje mučninu i nagon na povraćanje.

⁵Proljev uključuje proljev i gastroenteritis.

⁶Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i osjetljivost abdomena.

⁷Osip uključuje osip, makulopapularni osip, eritem, ekcem, makularni osip, akneiformni dermatitis, pustularni osip, urtikariju, dermatitis, alergijski dermatitis, eritematozni osip, iritaciju kože i kožnu toksičnost.

Opis odabranih nuspojava

Očne nuspojave

Očne nuspojave pojavile su se u 55 % od 425 bolesnika s rakom vrata maternice liječenih tisotumab vedotinom u svim kliničkim ispitivanjima. Najčešće očne nuspojave bile su konjunktivitis (32 %),

suho oko (17 %), keratitis (12 %) i blefaritis (5 %). Očne nuspojave 3. stupnja pojavile se u 3 % bolesnica. Slučajevi ulceroznog keratitisa 3. stupnja prijavljeni su u 1,2 % bolesnica. Očne nuspojave 4. stupnja, uključujući ulcerozni keratitis, pojavile se u 0,2 % bolesnica.

Medijan vremena do pojave prvog događaja očne nuspojave bilo kojeg stupnja iznosio je 1,2 mjeseca (raspon: od 0 do 17,1). Očne nuspojave dovele su do prekida liječenja u 6 %, privremenog prekida primjene doze u 13 % i smanjenja doze u 12 % bolesnica. U razdoblju zadnjeg praćenja do potpunog povlačenja došlo je u 59 % od ukupnog broja bolesnica u kojih su se pojavile očne nuspojave, dok je u 31 % njih došlo do djelomičnog poboljšanja. U razdoblju zadnjeg praćenja je 28 % od ukupnog broja bolesnica s aktivnim očnim nuspojavama imalo očne nuspojave najviše 1. stupnja, 10 % najviše 2. stupnja, a 3 % najviše 3. stupnja. Kod bolesnica u kojih su se događaji povukli, medijan vremena do povlačenja iznosio je 0,59 mjeseci (raspon: od 0 do 12,6) (vidjeti dio 4.4).

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija pojavila se u 39 % od 425 bolesnica s rakom vrata maternice liječenih tisotumab vedotinom u svim kliničkim ispitivanjima; 6 % slučajeva bilo je 3. stupnja. Najčešći događaji periferne neuropatije svih stupnjeva bili su periferna senzorna neuropatija (23 %), periferna neuropatija (5 %), parestezija (4 %), periferna senzomotorna neuropatija (3 %) i slabost u mišićima (3 %).

Medijan vremena do pojave prvog događaja periferne neuropatije bilo kojeg stupnja iznosio je 2,4 mjeseca (raspon: od 0 do 11,3). U razdoblju zadnjeg praćenja do potpunog povlačenja došlo je u 18 % od ukupnog broja bolesnica u kojih se pojavila periferna neuropatija, dok je u 21 % njih došlo do djelomičnog poboljšanja. U razdoblju zadnjeg praćenja je 45 % od ukupnog broja bolesnica s aktivnom perifernom neuropatijom imalo perifernu neuropatiju najviše 1. stupnja, 27 % najviše 2. stupnja, a 10 % najviše 3. stupnja. Kod bolesnica u kojih su se događaji povukli, medijan vremena do povlačenja iznosio je 0,72 mjeseci (raspon: od 0 do 20,7) (vidjeti dio 4.4).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave pojavile su se u 1,6 % od 425 bolesnica s rakom vrata maternice liječenih tisotumab vedotinom u svim kliničkim ispitivanjima, uključujući multiformni eritem (0,7 %), bulozni dermatitis (0,5 %) i SJS (0,5 %). Teške kožne nuspojave ≥ 3 . stupnja pojavile su se u 0,5 % bolesnica, uključujući 1 bolesnicu sa smrtnim ishodom.

Medijan vremena do pojave prvog događaja teških kožnih nuspojava iznosio je 0,2 mjeseca (raspon: od 0,1 do 0,9). U razdoblju zadnjeg praćenja do potpunog povlačenja došlo je u 43 % od ukupnog broja bolesnica u kojih su se pojavile teške kožne nuspojave. Kod bolesnica u kojih su se događaji povukli, medijan vremena do povlačenja iznosio je 0,79 mjeseci (raspon: od 0,5 do 2,3).

Gastrointestinalne nuspojave

Mučnina, proljev, konstipacija, bol u abdomenu i povraćanje bili su najčešći gastrointestinalni poremećaji svih stupnjeva prijavljeni u 425 bolesnica s rakom vrata maternice liječenih tisotumab vedotinom. Mučnina se pojavila u 37 % bolesnica i bila je ≥ 3 . stupnja u 1 % bolesnica. Proljev se pojavio u 25 % bolesnica i bio je ≥ 3 . stupnja u 2 % bolesnica. Konstipacija se pojavila u 24 % bolesnica i bila je ≥ 3 . stupnja u 1 % bolesnica. Bol u abdomenu se pojavila u 22 % bolesnica i bila je ≥ 3 . stupnja u 3 % bolesnica. Povraćanje se pojavilo u 20 % bolesnica i bilo je ≥ 3 . stupnja u 2 % bolesnica.

Posebne populacije

Starije osobe

Među 425 bolesnica s rakom vrata maternice liječenih tisotumab vedotinom u svim kliničkim ispitivanjima, njih 60 (14 %) bilo je u dobi ≥ 65 godina. Nuspojave ≥ 3 . stupnja pojavile su se u 60 % bolesnica u dobi ≥ 65 godina i u 55 % bolesnica u dobi < 65 godina. Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 35 % bolesnica u dobi ≥ 65 godina i u 38 % bolesnica u dobi < 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog protulijeka za predoziranje tisotumab vedotinom. U slučaju predoziranja, bolesnicu treba pomno pratiti radi mogućih nuspojava i primijeniti suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX23

Mehanizam djelovanja

Tisotumab vedotin je konjugat protutijela i lijeka (ADC) usmjeren na tkivni faktor (TF), protein na površini stanice koji je eksprimiran u povišenim razinama na raznim vrstama solidnih tumora, u usporedbi s normalnim tkivom. Mala molekula, MMAE, je lijek koji remeti mikrotubule, a vezana je na protutijelo putem poveznice koja se može odcijepiti proteazom. Tisotumab vedotin se veže na tumorske stanice koje eksprimiraju TF, kompleks ADC-TF se internalizira, a lokalno oslobađanje MMAE-a se odvija putem proteolitičkog cijepanja. MMAE remeti mrežu mikrotubula stanica koje se aktivno dijele, što dovodi do zastoja staničnog ciklusa i apoptotske smrti stanica.

Izravna citotoksičnost u stanicama koje eksprimiraju TF, citotoksičnost za susjedne stanice (engl. *bystander cytotoxicity*), stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima, stanična fagocitoza ovisna o protutijelima i imunogena smrt stanice dokazane su *in vitro* s tisotumabom i/ili tisotumab vedotinom.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) su bila često otkrivena (5 % u svim kliničkim ispitivanjima). Nisu zabilježeni dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, ali su podaci još uvijek ograničeni.

Elektrofiziologija srca

Učinak tisotumab vedotina (2 mg/kg svaka 3 tjedna) na QTc interval procijenjen je u 153 bolesnica. Tisotumab vedotin nije imao klinički značajan učinak na produljenje QTc intervala pri dozi od 2 mg/kg primijenjenoj svaka 3 tjedna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rak vrata maternice

SGNTV-003

Djelotvornost tisotumab vedotina procijenjena je u otvorenom, multicentričnom, randomiziranom ispitivanju faze 3 (SGNTV-003) u 502 bolesnice s rekurentnim ili metastatskim rakom vrata maternice koje su prethodno primile jedan ili dva režima sistemske terapije koji su uključivali dvojnu kemoterapiju (dopušteno je sudjelovanje bolesnicama bez prethodne izloženosti platini) s ili bez bevacizumaba i anti-PD-1/PD-L1 lijeka, ako je podoban i dostupan. Bolesnice su bile randomizirane u omjeru 1:1 kako bi primile ili tisotumab vedotin u dozi od 2 mg/kg intravenski svaka 3 tjedna ili

kemoterapiju prema izboru ispitivača (topotekan, vinorelbin, gemcitabin, irinotekan ili pemetreksed) do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizacija je bila stratificirana prema ECOG funkcionalnom statusu (0 naspram 1), prethodnoj primjeni bevacizumaba (da naspram ne), području (SAD, EU, drugo) i prethodnoj primjeni anti-PD-1 ili anti-PD-L1 lijekova (da naspram ne). Procjene tumorskog odgovora obavljane su svakih 6 tjedana za prvih 30 tjedana i nakon toga svakih 12 tjedana.

Bolesnice su bile isključene iz ispitivanja ako su imale primarnu neuroendokrinu, limfoidnu ili sarkomatoidnu histološku sliku, klinički značajnu aktivnu bolest površine oka, bilo kakvu prethodnu epizodu cikatricijalnog konjunktivitisa ili očnog SJS-a, perifernu neuropatiju ≥ 2 . stupnja, klinički značajne probleme krvarenja ili rizike od krvarenja, uključujući poznate poremećaje koagulacije, difuzno alveolarno krvarenje zbog vaskulitisa i poznatu dijatezu krvarenja ili značajne kardiovaskularne probleme ili rizike.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i potvrđena stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema procjeni ispitivača, uz primjenu kriterija RECIST v1.1.

Medijan dobi 502 randomizirane bolesnice iznosio je 50 godina (raspon: od 26 do 80); 49 % bolesnica bile su bijele rase, 36 % njih su bile azijske rase, a 2 % crne rase. Sedamnaest posto bolesnica je bilo u dobi ≥ 65 godina. Dvadeset posto bolesnica je bilo hispanskog ili latinoameričkog podrijetla. Šezdeset tri posto bolesnica je imalo karcinom skvamoznih stanica, 32 % je imalo adenokarcinom, a 5 % adenoskvamozni karcinom prema histološkom tipu. ECOG funkcionalni status iznosio je 0 (54 %) ili 1 (46 %). Šezdeset jedan posto bolesnica je prethodno primilo 1 liniju sistemske terapije, dok je 38 % njih prethodno primilo 2 linije sistemske terapije. Šest bolesnica (1,2 %) nije, a 496 bolesnica (99 %) je prethodno primilo liječenje kemoterapijom koja sadrži platinu za rekurentnu ili metastatsku bolest. Šezdeset četiri posto bolesnica je primilo bevacizumab, a 27 % bolesnica je prethodno primilo anti-PD-1 ili anti-PD-L1 lijek kao dio njihove sistemske terapije.

Kod medijana trajanja praćenja od 10,8 mjeseci (95 % CI: od 10,3 do 11,6), tijekom ispitivanja SGNTV-003 dokazano je statistički značajno poboljšanje OS-a, PFS-a i ORR-a u bolesnica liječenih tisotumab vedotinom u usporedbi s kemoterapijom. Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 4 i na slikama 1 i 2.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju SGNTV-003

Mjera ishoda	Tisotumab vedotin N = 253	Kemoterapija N = 249
Ukupno preživljenje		
Broj (%) bolesnica s događajima	123 (48,6)	140 (56,2)
Medijan u mjesecima (95 %-tni CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Omjer hazarda (95 %-tni CI)	0,70 (0,54; 0,89)	
Dvostrana p-vrijednost	0,0038 ¹	
Preživljenje bez progresije bolesti ²		
Broj (%) bolesnica s događajima	198 (78,3)	194 (77,9)
Medijan u mjesecima (95 %-tni CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Omjer hazarda (95 %-tni CI)	0,67 (0,54; 0,82)	
Dvostrana p-vrijednost	< 0,0001 ³	
Potvrđena stopa objektivnog odgovora (CR + PR) ²		
ORR (%) (95 %-tni CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Trajanje odgovora ⁴		
Medijan u mjesecima (95 %-tni CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; ND)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*) = potpuni odgovor; ND = nije dostignuto; ORR = stopa objektivnog odgovora; PR (engl. *partial response*) = djelomičan odgovor.

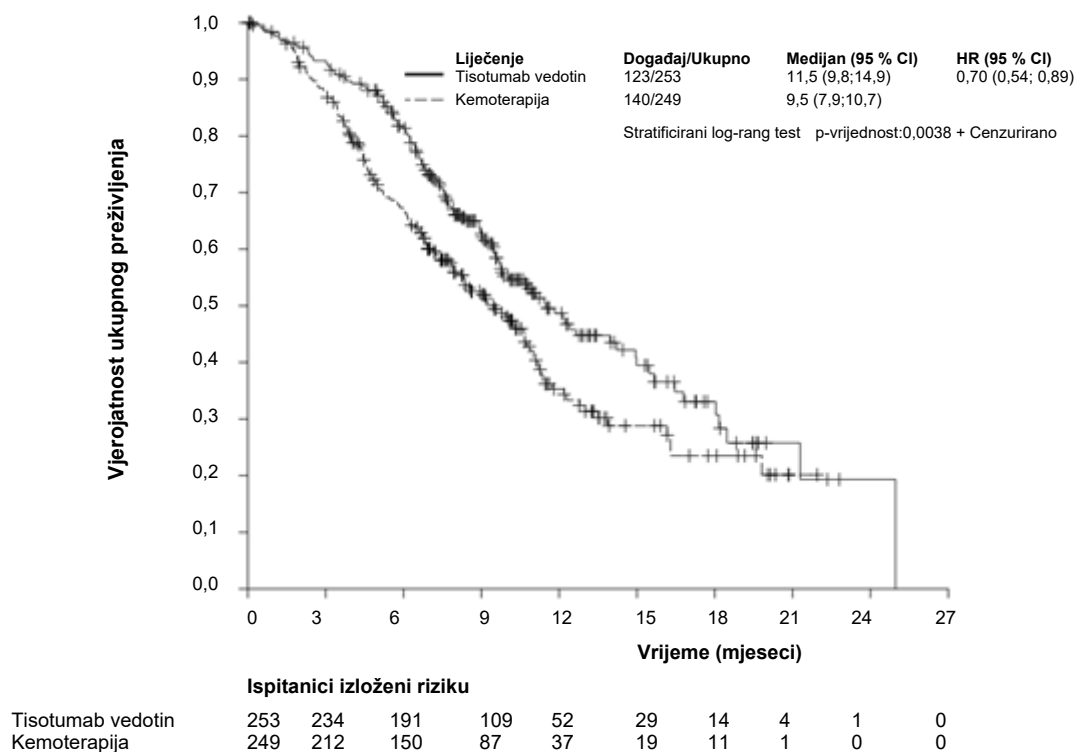
¹prag za statističku značajnost je 0,0226 (dvostrani)

²ocijenjen prema procjeni ispitivača, uz primjenu kriterija RECIST v1.1

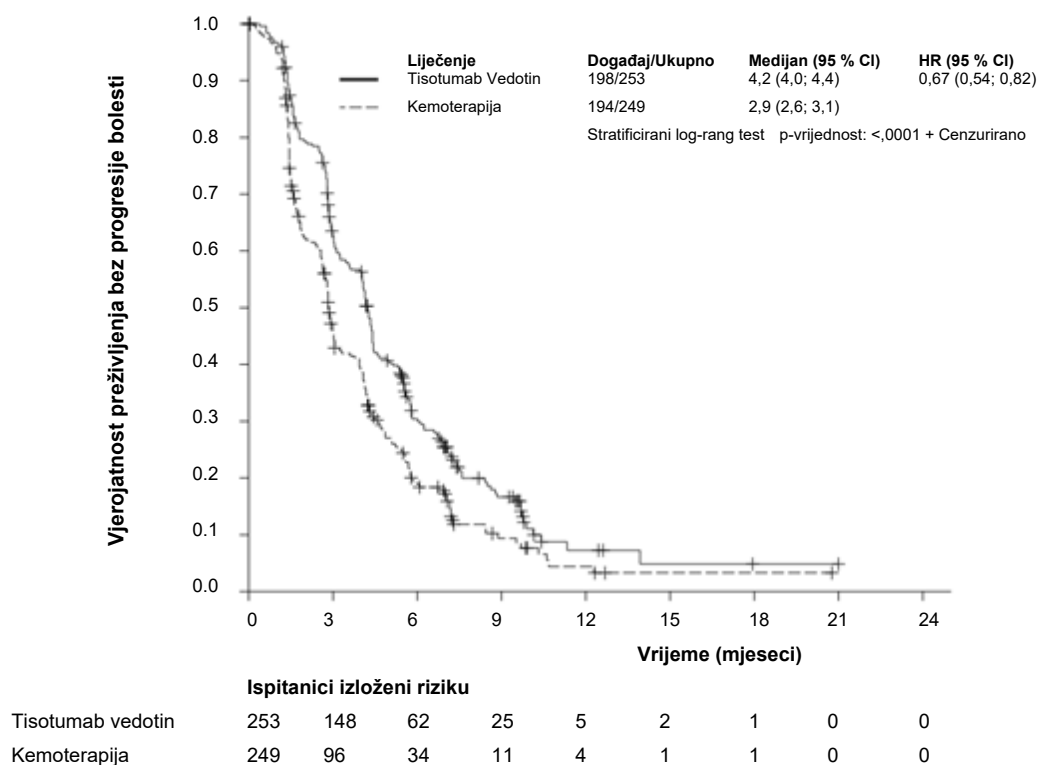
³prag za statističku značajnost je 0,0453 (dvostrani)

⁴temeljeno na bolesnicama s najboljim objektivnim odgovorom kao potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom (n = 45 za tisotumab vedotin, n = 13 za kemoterapiju)

Slika 1. Kaplan Meierova krivulja ukupnog preživljenja



Slika 2. Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti



Rezultati djelotvornosti za OS i PFS bili su uglavnom dosljedni u svim prethodno određenim podskupinama bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tivdak u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju raka vrata maternice (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike procijenjeno je da središnji volumen distribucije za tisotumab vedotin iznosi 3,10 l.

In vitro, vezanje MMAE-a na proteine ljudske plazme kretalo se u rasponu od 68 % do 82 %.

Biotransformacija

Katabolizam tisotumab vedotina nije ispitan u ljudi. Međutim, očekuje se da će tisotumab vedotin biti podvrgnut razgradnji katabolizmom na male peptide, aminokiseline, nekonjugirani MMAE i metabolite povezane s nekonjugiranim MMAE-om. Tisotumab vedotin oslobađa MMAE putem proteolitičkog cijepanja, a MMAE se primarno metabolizira putem enzima CYP3A4 *in vitro*. *In vivo* podaci za životinje i ljude pokazuju da se metabolizira samo mali dio MMAE-a oslobođen od tisotumab vedotina. Nisu izmjerene razine metabolita MMAE-a u ljudskoj plazmi.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, medijan terminalnog poluvijeka tisotumab vedotina iznosi približno 4,04 dana, a terminalni poluvijek MMAE-a iznosi približno 2,56 dana. Procijenjeno je da linearni klirens tisotumab vedotina iznosi 1,42 l/dan i da se nakon primjene doze od 2 mg/kg približno 60 % doze eliminira putem linearnog klirensa (CL). Procijenjeno je da klirens nekonjugiranog MMAE-a iznosi 42,8 l/dan. Čini se da je eliminacija MMAE-a ograničena brzinom oslobađanja od tisotumab vedotina.

Izlučivanje

Izlučivanje tisotumab vedotina nije u potpunosti opisano. Nakon jednokratne doze drugog ADC-a koji sadrži MMAE, 17 % ukupnog primijenjenog MMAE-a nađeno je u stolici, a 6 % u mokraći tijekom razdoblja od 1 tjedna, prvenstveno u obliku nepromijenjenog lijeka. Sličan profil izlučivanja MMAE-a očekuje se nakon primjene tisotumab vedotina.

Posebne populacije

Starije osobe

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, dob (od 21 do 81 godinu) nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku tisotumab vedotina.

Spol

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, spol nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku tisotumab vedotina.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti tisotumab vedotinu i MMAE-u u bolesnika s blagim (klirens kreatinina; CrCL > 60 – 90 ml/min, n = 142) ili umjerenim (CrCL 30 – 60 ml/min, n = 42) oštećenjem funkcije

bubrega u usporedbi s bolesnicama s normalnom funkcijom bubrega. Nije poznat učinak teškog oštećenja funkcije bubrega ili završnog stadija bubrežne bolesti s ili bez dijalize na farmakokinetiku tisotumab vedotina i nekonjugiranog MMAE-a.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti tisotumab vedotinu u bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a ili ukupni bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN, $n = 58$) u usporedbi s bolesnicama s normalnom funkcijom jetre, dok je izloženost MMAE-u bila 37 % veća kod blagog oštećenja funkcije jetre u usporedbi s normalnom funkcijom jetre. Nije poznat učinak umjerenog ili teškog oštećenja funkcije jetre ili transplantacije jetre na farmakokinetiku tisotumab vedotina ili nekonjugiranog MMAE-a.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

U analizi izloženosti lijeku i odgovora na izloženost lijeku kod primjene 2 mg/kg svaka 3 tjedna, veća izloženost tisotumab vedotinu bila je povezana s većom incidencijom nekih nuspojava (npr. očne nuspojave ≥ 2 . stupnja), a niža izloženost je bila povezana s nižom djelotvornošću.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Provedena su ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza tisotumab vedotina pri izloženosti približno 2,3 – 4,3 puta većoj od izloženosti pri preporučenoj dozi u ljudi na temelju površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC). U ispitivanju ponovljenih doza provedenom na majmunima (13-tjednom) zabilježene su kožne lezije pri dozama ≥ 3 mg/kg. Promjene na koži bile su potpuno reverzibilne do kraja 6-tjednog razdoblja oporavka. I u štakora i *cynomolgus* majmuna je primjena MMAE-a i tisotumab vedotina (samo majmuni pri dozama ≥ 3 mg/kg) dovela do reverzibilne toksičnosti koštane srži i povezanih učinaka na stanice periferne krvi. Nakon liječenja tisotumab vedotinom u majmuna (13-tjednog), pri dozama ≥ 5 mg/kg su zabilježene crvene ili otečene oči i konjunktiva (s ili bez iscjetka) i/ili konjunktivitis. Navedeni nalazi su se vratili na prvotne vrijednosti nakon 6-tjednog razdoblja oporavka.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti na životinjama s tisotumab vedotinom ili MMAE-om.

Genotoksičnost

MMAE je bio pozitivan na genotoksičnost u *in vivo* mikronukleus testu koštane srži štakora putem aneugenog mehanizma.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja plodnosti na životinjama s tisotumab vedotinom ili MMAE-om. Međutim, rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazuju potencijal tisotumab vedotina za smanjenje plodnosti u muškaraca i žena.

Rezultati 13-tjednog ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenog na *cynomolgus* majmunima koji su primili tisotumab vedotin pokazali su atrofiju sjemenih kanalića testisa i izostanak sperme, smanjen sadržaj sperme i epitelnu vakuolizaciju u epididimisu. Promjene su bile povezane sa smanjenom veličinom testisa te je zabilježen smanjen broj i pokretljivost spermija ili njihov potpuni izostanak pri primjeni doza od 1, 3 i 5 mg/kg, što odgovara izloženosti približno 0,5 do 4 puta većoj od sistemske izloženosti pri preporučenoj dozi u ljudi (na temelju AUC-a). Došlo je do djelomičnog povrata nalaza testisa i epididimisa na početne vrijednosti pri dozama od 3 i 5 mg/kg te do potpunog povrata pri dozi od 1 mg/kg nakon 6-tjednog razdoblja nakon zadnje doze lijeka.

Učinci na jajnike zabilježeni su ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza drugih ADC-a koji sadrže MMAE. Zabilježeno je blago do umjereno smanjenje ili izostanak sekundarnih i tercijarnih folikula u jajnicima u mladim *cynomolgus* majmunica pri dozama ≥ 3 mg/kg tjedno primijenjenih tijekom 4 tjedna. Za navedene učinke se pokazalo da su se povukli 6 tjedana nakon završetka doziranja te nisu zabilježene nikakve promjene u primordijalnim folikulima.

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s tisotumab vedotinom kako bi se ocijenio njegov učinak na reprodukciju i razvoj fetusa. Na temelju njegovog mehanizma djelovanja i nalaza dobivenih iz ispitivanja na životinjama, tisotumab vedotin bi mogao uzrokovati embriofetalno oštećenje kada se daje trudnici. Intravenska primjena MMAE-a u gravidnih ženki štakora tijekom organogeneze (6. i 13. gestacijskog dana) dovela je do povećanja potpunih resorpcija, gubitka nakon implantacije, ranijeg okota, gubitka vijabilnih fetusa i teratogene embriofetalne toksičnosti pri dozi od 0,2 mg/kg (što odgovara izloženosti približno 0,5 puta vrijednosti izloženosti pri preporučenoj dozi u ljudi na temelju AUC-a).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
saharoza
D-manitol

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

5 godina

Rekonstituirana otopina u bočici

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni tijekom najviše 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili tijekom najviše 8 sati na temperaturi od 9 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina se mora odmah primijeniti, osim u slučaju da metoda rekonstituiranja isključuje rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Razrijeđena otopina u infuzijskoj vrećici

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u primjeni u vremenskim trajanjima navedenima u tablici 5.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina se mora odmah primijeniti, osim u slučaju da metoda razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Tablica 5: Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine lijeka Tivdak u hladnjaku

Otapalo korišteno za pripremu otopine za infuziju	Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine lijeka Tivdak (uključujući trajanje infuzije)
9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijevog klorida	Do 18 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C
50 mg/ml (5 %) otopina dekstroze	Do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C
Otopina Ringerovog laktata	Do 12 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 10 ml od stakla tipa I sa sivim butilnim gumenim čepom, zatvaračem i vrhom, prstenom od 20 mm s aluminijskom kapicom srebrne boje i granatnim diskom. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekomRekonstitucija u jednodoznoj bočici

1. Slijedite postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.
2. Primijenite odgovarajuću aseptičku tehniku za rekonstituciju i pripremu otopina za doziranje.
3. Izračunajte preporučenu dozu na temelju stvarne tjelesne težine bolesnice kako biste odredili broj potrebnih bočica.
4. Rekonstituirajte svaku bočicu od 40 mg s 4 ml sterilne vode za injekciju, čime ćete dobiti 10 mg/ml lijeka Tivdak.
5. Lagano miješajte svaku bočicu kružnim pokretima dok se sadržaj u potpunosti ne otopi. Ostavite rekonstituiranu(e) bočicu(e) da se sadržaj staloži. Ne tresite bočicu. Ne izlažite izravno sunčevoj svjetlosti.
6. Lijekovi koji se primjenjuju parenteralno moraju se prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje, kad god otopina i spremnik to dopuštaju. Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do smečkasto-žuta i bez vidljivih čestica. Bacite bilo koju bočicu u kojoj su vidljive čestice ili promjena boje.
7. Na temelju izračunate količine doze, rekonstituiranu otopinu iz bočica(a) treba odmah dodati u infuzijsku vrećicu. Ovaj lijek ne sadrži konzervans. Ako se ne iskoriste odmah, rekonstituirane bočice se mogu čuvati tijekom najviše 24 sata u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na sobnoj temperaturi (od 9 °C do 25 °C) tijekom najviše 8 sati prije razrjeđivanja. Ne zamrzavati. Bacite neiskorištene bočice s rekonstituiranom otopinom ako je isteklo preporučeno vrijeme čuvanja.

Razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici

8. Izvucite izračunatu količinu doze rekonstituirane otopine iz bočice(a) i prenesite je u infuzijsku vrećicu.
9. Razrijedite lijek Tivdak s jednom od sljedećih otopina: 50 mg/ml (5%) otopinom dekstroze, 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida ili otopinom Ringerovog laktata. Veličina infuzijske vrećice treba omogućiti unošenje dovoljno otapala kako bi se postigla konačna koncentracija od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml lijeka Tivdak.
10. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Ne tresite vrećicu. Ne izlažite izravno sunčevoj svjetlosti.
11. Prije primjene infuzijsku vrećicu treba vizualno pregledati na prisutnost bilo kakvih čestica ili promjenu boje. Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do smečkasto-žuta i bez vidljivih čestica. Ne koristite infuzijsku vrećicu ako opazite čestice ili promjenu boje.

12. Bacite neiskorišteni dio lijeka koji je ostao u jednodoznim bočicama.

Primjena

13. Provjerite primjenu steroidnih i vazokonstriktorskih kapi za oko (vidjeti dio 4.2).
14. Stavite hladne obloge tako da potpuno prekriju oči nakon primjene vazokonstriktorskih kapi za oko, ostavite ih na očima tijekom infuzije i još 30 minuta nakon infuzije. Mijenjajte hladne obloge prema potrebi tijekom čitavog trajanja infuzije kako biste osigurali da će područje oko očiju ostati hladno (vidjeti dio 4.2).
15. Odmah primijenite infuziju u trajanju od 30 minuta pomoću intravenske linije koja sadrži linijski filter (*in-line*) veličine pora od 0,2 µm.
16. Ako se infuzija ne primijeni odmah, čuvajte razrijeđenu otopinu lijeka Tivdak u hladnjaku, kako je navedeno u tablici 5 (vidjeti dio 6.3). Bacite ako vrijeme čuvanja premaši navedena ograničenja. Ne zamrzavati. Kada se izvadi iz hladnjaka, potrebno je primijeniti razrijeđenu otopinu lijeka Tivdak za infuziju u roku od 4 sata (uključujući vrijeme infuzije).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1911/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švicarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tivdak 40 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
tisotumab vedotin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 40 mg tisotumab vedotina. Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg tisotumab vedotina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: D-manitol, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharozu

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku infuziju nakon rekonstitucije

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne tresti.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati uz oprez.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1911/001

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tivdak 40 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
tisotumab vedotin
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu isključivo nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg

6. DRUGO

Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tivdak 40 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tisotumab vedotin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Tivdak i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Tivdak
3. Kako se daje lijek Tivdak
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tivdak
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Tivdak i za što se koristi

Tivdak je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar tisotumab vedotin.

Koristi se u odraslih osoba za liječenje raka vrata maternice. Osobe dobiju lijek Tivdak ako im se rak vrati ili proširi nakon prethodne terapije protiv raka.

Djelatna tvar u lijeku Tivdak je monoklonsko protutijelo (vrsta bjelančevine koja je namijenjena prepoznavanju i vezanju na određeno ciljno mjesto) vezano na MMAE, tvar čija je namjena ubijanje stanica raka. Monoklonsko protutijelo veže se na bjelančevinu koja se zove tkivni faktor i koja se nalazi u visokim razinama na površini mnogih vrsta stranica raka i dovodi MMAE unutar stanica raka. Kada dospije unutar stanica raka, MMAE ubija stanice raka tako da ometa njihovu sposobnost dijeljenja i rasta. Lijek Tivdak također potiče imunosti sustav (prirodnu obranu tijela) da napada stanice raka te se očekuje da će kombinacija tih djelovanja usporiti napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Tivdak

Ne smijete primiti lijek Tivdak

- ako ste alergični na tisotumab vedotin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Prije nego primite lijek Tivdak, obavijestite svog zdravstvenog radnika o svim svojim zdravstvenim stanjima, ujedno i ako:

- imate probleme s vidom ili očima u povijesti bolesti
- imate perifernu neuropatiju (oštećenje živca koje uzrokuje utrnulost ili trnce u šakama ili stopalima)
- imate probleme s jetrom.

Upozorenja i mjere opreza

Problemi s očima

Lijek Tivdak može uzrokovati probleme s očima, uključujući suho oko, svrbež oka, osjećaj da imate nešto u oku, crvenilo oka, bol u oku, višak suza, otežano otvaranje oka, iscjedak koji stvara kraste oko Vašeg oka, iritaciju oka, osjećaj žarenja ili probadanja u oku, smanjen vid ili neuobičajenu osjetljivost na svjetlost.

Prije nego počnete primjenjivati lijek Tivdak, uputit će Vas oftalmologu na pregled očiju. Liječnik će Vam pregledati oči prije primanja svake infuzije (kap po kap tzv. drip) i upitati jesu li Vam se pojavili kakvi znakovi ili simptomi problema s očima. Možda će Vas uputiti oftalmologu ako imate bilo kakve nove ili pogoršanje postojećih znakova i simptoma problema s očima. Ako imate problema s očima, liječnik će možda zaustaviti liječenje ili smanjiti Vašu dozu dok se znakovi ili simptomi ne povuku. Ako se Vaš problem s očima pogoršava, liječnik će možda obustaviti liječenje.

Liječnik će Vam propisati 3 različite vrste kapi za oči prije nego započnete liječenje lijekom Tivdak.

Ponesite kapi za oko sa sobom svaki put kada trebate primiti lijek Tivdak i primijenite ih prema uputama Vašeg liječnika kako biste smanjili rizik od nastanka problema s očima:

- trebate primijeniti 1 kap steroidnih kapi u svako oko 3 puta na dan, počevši 1 dan prije svake infuzije, i nastaviti kako je propisano do isteka 3 dana nakon svake infuzije
- trebate primijeniti vazokonstriktorske kapi za oko u svako oko neposredno prije svake infuzije
- trebate primijeniti kapi za ovlaživanje očiju više puta svaki dan tijekom liječenja i još 30 dana nakon Vaše zadnje doze lijeka Tivdak.

Stavit će Vam hladne obloge na oči prije infuzije te ih ostaviti tijekom infuzije i još 30 minuta nakon infuzije.

Ne smijete nositi kontaktne leće tijekom liječenja lijekom Tivdak, osim ako Vam je liječnik rekao da ih koristite.

Problemi sa živcima

Lijek Tivdak može uzrokovati probleme sa živcima (neuropatija), kao što su utrnulost, trnci ili osjećaj žarenja u šakama ili stopalima odnosno slabost u mišićima. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate simptome problema sa živcima. Ako se oni pojave, liječnik će možda zaustaviti liječenje ili smanjiti Vašu dozu dok se znakovi ili simptomi ne povuku. Ako se Vaši simptomi pogoršaju, liječnik će možda obustaviti liječenje.

Problemi s kožom

Lijek Tivdak može uzrokovati teške probleme s kožom kao što je Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem (stvaranje crvenih mrlji na koži) i bulozni dermatitis (stvaranje mjehurića na koži). Znakovi i simptomi uključuju osip koji nalikuje prstenovima (lezije u obliku meta), stvaranje mjehurića na koži ili ljuštenje kože, bolne rane ili vriedove u Vašim ustima, nosu, grlu ili na genitalnom području, vrućicu ili simptome nalik gripi ili otečene limfne čvorove. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve znakove ili simptome teških kožnih reakcija. Vaš liječnik će možda zaustaviti liječenje dok se ne utvrdi uzrok navedenih simptoma. Ako se Vaša kožna reakcija pogoršava i potvrđena je, liječnik će možda obustaviti liječenje.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i lijek Tivdak

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove za gljivične infekcije (npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol) ili virusne infekcije (npr. boceprevir, kobicistat, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir) jer mogu povećati količinu lijeka Tivdak u Vašoj krvi. Ako obično uzimate ove lijekove, Vaš liječnik ih može promijeniti i propisati Vam drugi lijek tijekom liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (npr. klaritromicin, telitromicin, rifampicin) jer mogu povećati ili smanjiti količinu lijeka Tivdak u Vašoj krvi. Ako obično uzimate ove lijekove, Vaš liječnik ih može promijeniti i propisati Vam drugi lijek tijekom liječenja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete primati ovaj lijek.

Lijek Tivdak može naškoditi Vašoj nerođenoj bebi. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni.

Ako ste žena koja koristi lijek Tivdak i možete zatrudnjeti, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju (zaštita od trudnoće) tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon prekida primjene ovog lijeka. Ako ste muškarac koji koristi lijek Tivdak, a Vaša partnerica može zatrudnjeti, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon što ste prestali uzimati ovaj lijek. Obratite se svom liječniku kako biste saznali koji su oblici kontracepcije prikladni za Vas.

Nije poznato prolazi li ovaj lijek u majčino mlijeko i može li na taj način naškoditi Vašem djetetu. Nemojte dojit i tijekom liječenja i još najmanje 3 tjedna nakon prekida primjene lijeka Tivdak.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako se ne osjećate dobro tijekom liječenja.

3. Kako se daje lijek Tivdak

Primat ćete lijek Tivdak u bolnici ili klinici, pod nadzorom liječnika iskusnog u pružanju takve vrste liječenja.

Koliko ćete lijeka Tivdak primiti

Preporučena doza ovog lijeka je 2 mg za svaki kilogram tjelesne težine (do najviše 200 mg za bolesnice tjelesne težine ≥ 100 kg) koja se daje svaka 3 tjedna. Vaš liječnik će odlučiti koliko Vam je tretmana potrebno.

Kako ćete primiti lijek Tivdak

Primat ćete lijek Tivdak infuzijom (kap po kap) u Vašu venu u trajanju od 30 minuta. Ako budete imali nuspojave, liječnik će možda smanjiti Vašu dozu, privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom Tivdak. Hladni oblozi će Vam biti na očima tijekom infuzije i još 30 minuta nakon infuzije.

Ako propustite dozu lijeka Tivdak

Vrlo je važno da ne propustate termine za primanje lijeka Tivdak. Ako propustite termin, kontaktirajte svog liječnika što je prije moguće kako biste zakazali primanje sljedeće doze.

Ako prestanete primati lijek Tivdak

Ne prekidajte liječenje lijekom Tivdak, osim ako ste se o tome prethodno posavjetovali sa svojim liječnikom. Prekid liječenja može prekinuti učinak lijeka.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke moguće nuspojave mogu biti ozbiljne:

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- upala tanke membrane koja prekriva prednji dio Vašeg oka (konjunktivitis) ili prozirnog sloja koji prekriva Vašu zjenicu i šarenicu (keratitis).
- problemi sa živcima. Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite utrnulost, trnce ili osjećaj žarenja u šakama ili stopalima odnosno slabost u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- oštećenje ili vrijed na prozirnog sloju koji prekriva Vašu zjenicu i šarenicu (točkasti keratitis, ulcerozni keratitis) ili na tankoj membrani koja prekriva prednji dio Vašeg oka (vrijed na spojnici [konjunktivi]).
- okretanje očnog kapka prema unutra (entropij).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- teške kožne reakcije. Ovaj lijek može uzrokovati pojavu kožnih reakcija kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem (stvaranje crvenih mrlji na koži) i bulozni dermatitis (stvaranje mjehurića na koži). Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od ovih znakova ili simptoma teške kožne reakcije: kožne reakcije koje nalikuju prstenovima (lezije u obliku meta), osip ili svrbež koji se nastavlja pogoršavati, stvaranje mjehurića na koži ili ljuštenje kože, bolne rane ili vrijedove u ustima, nosu, grlu ili na genitalnom području, vrućicu ili simptome nalik gripi ili otečene limfne čvorove.
- ožiljci ili promjene na prozirnog sloju koji prekriva Vašu zjenicu i šarenicu (ožiljak na rožnici, degeneracija rožnice) ili tankoj membrani koja prekriva prednji dio Vašeg oka (ožiljak na spojnici [konjunktivi]).
- upala oka koja uzrokuje da se Vaša vjeđa zalijepi za Vašu očnu jabučicu (simblefaron).

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave su navedene u nastavku. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete neku od navedenih nuspojava.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- gubitak kose (alopecija)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- proljev
- zatvor
- smanjen apetit
- umor
- bol u trbuhu (abdomenu)
- osip

- suho oko
- povraćanje
- vrućica (pireksija)
- manjak energije (astenija)
- koža koja je suha ili svrbi (pruritus)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- iritacija oka
- nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- upala vjeđe (blefaritis) ili žlijezda vjeđe (meibomianitis)
- svrbež oka (očni pruritus)
- crvenilo oka (očna hiperemija) ili tanke membrane koja pokriva prednji dio oka (konjunktivalna hiperemija)
- upala tkiva između unutarnjeg dijela vjeđe i bjeloočnice (episkleritis)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- oštećenje, iritacija, zamućenost ili stanjivanje prozirnog sloja koji pokriva zjenicu i šarenicu (erozija rožnice, prisutnost vitalne boje na rožnici, keratopatija, iritacija rožnice, zamućenje rožnice, stanjivanje rožnice)
- rast trepavica natrag prema oku (trihijaza)
- vrućica s niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- oštećenje, oticanje ili upala tanke membrane koja pokriva prednji dio oka (konjunktivalni poremećaj, konjunktivalna erozija, konjunktivalna abrazija, konjunktivalni edem, neinfektivni konjunktivitis)
- oticanje, crvenilo ili stvaranje krasta na vjeđi (edem vjeđe, oticanje vjeđe, eritem vjeđe, stvaranje krasta na rubu vjeđe)
- ispadanje trepavica (madaroza)
- poremećaj funkcije žlijezda vjeđe (poremećaj funkcije Meibomovih žlijezda)
- oticanje oko oka (periorbitalni edem)
- kvržica na vjeđi (halacion)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tivdak

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Ne čuvajte bilo koji neiskorišteni dio infuzijske otopine za ponovno korištenje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Tivdak sadrži

- Djelatna tvar je tisotumab vedotin.
- Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 40 mg tisotumab vedotina.
- Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg tisotumab vedotina.

Drugi sastojci su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza i D-manitol.

Kako lijek Tivdak izgleda i sadržaj pakiranja

Tivdak prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je bijeli do gotovo bijeli liofilizirani kolačić ili prašak.

Lijek Tivdak je dostupan u kutiji koja sadrži 1 staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; España; France; Hrvatska;
Ireland; Ísland; Italia; Κύπρος; Latvija;
Lietuva; Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Österreich; Polska; Portugal;
România; Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige
Genmab A/S
Tel: +45 89 88 95 37
EURmedinfo@genmab.com

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za pripremu i primjenu

Rekonstitucija u jednodoznoj bočici

1. Slijedite postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.
2. Primijenite odgovarajuću aseptičku tehniku za rekonstituciju i pripremu otopina za doziranje.
3. Izračunajte preporučenu dozu na temelju stvarne tjelesne težine bolesnice kako biste odrediti broj potrebnih bočica.
4. Rekonstituirajte svaku bočicu od 40 mg s 4 ml sterilne vode za injekciju, čime ćete dobiti 10 mg/ml lijeka Tivdak.
5. Lagano miješajte svaku bočicu kružnim pokretima dok se sadržaj u potpunosti ne otopi. Ostavite rekonstituiranu(e) bočicu(e) da se sadržaj staloži. Ne tresite bočicu. Ne izlažite izravno sunčevoj svjetlosti.
6. Lijekovi koji se primjenjuju parenteralno moraju se prije primjene vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje, kad god otopina i spremnik to dopuštaju. Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do smečkasto-žuta i bez vidljivih čestica. Bacite bilo koju bočicu u kojoj su vidljive čestice ili promjena boje.
7. Na temelju izračunate količine doze, rekonstituiranu otopinu iz bočica(a) treba odmah dodati u infuzijsku vrećicu. Ovaj lijek ne sadrži konzervans. Ako se ne iskoriste odmah, rekonstituirane bočice se mogu čuvati tijekom najviše 24 sata u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na sobnoj temperaturi (od 9 °C do 25 °C) tijekom najviše 8 sati prije razrjeđivanja. Ne zamrzavati. Bacite neiskorištene bočice s rekonstituiranom otopinom ako je isteklo preporučeno vrijeme čuvanja.

Razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici

8. Izvucite izračunatu količinu doze rekonstituirane otopine iz bočice(a) i prenesite je u infuzijsku vrećicu.
9. Razrijedite lijek Tivdak s jednom od sljedećih otopina: 50 mg/ml (5%) otopinom dekstroze, 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida ili otopinom Ringerovog laktata. Veličina infuzijske vrećice treba omogućiti unošenje dovoljno otapala kako bi se postigla konačna koncentracija od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml lijeka Tivdak.
10. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem. Ne tresite vrećicu. Ne izlažite izravno sunčevoj svjetlosti.
11. Prije primjene infuzijsku vrećicu treba vizualno pregledati na prisutnost bilo kakvih čestica ili promjenu boje. Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do smečkasto žuta i bez vidljivih čestica. Ne koristite infuzijsku vrećicu ako opazite čestice ili promjenu boje.
12. Bacite neiskorišteni dio lijeka koji je ostao u jednodoznim bočicama.

Primjena

13. Provjerite primjenu steroidnih i vazokonstriktorskih kapi za oko (vidjeti dio 4.2).
14. Stavite hladne obloge tako da potpuno prekriju oči nakon primjene vazokonstriktorskih kapi za oko, ostavite ih na očima tijekom infuzije i još 30 minuta nakon infuzije. Mijenjajte hladne obloge prema potrebi tijekom čitavog trajanja infuzije kako biste osigurali da će područje oko očiju ostati hladno (vidjeti dio 4.2).
15. Odmah primijenite infuziju u trajanju od 30 minuta pomoću intravenske linije koja sadrži linijski filter (*in-line*) veličine pora od 0,2 µm.
16. Ako se infuzija ne primijeni odmah, čuvajte razrijeđenu otopinu lijeka Tivdak u hladnjaku, kako je navedeno u tablici 1. Bacite ako vrijeme čuvanja premaši navedena ograničenja. Ne zamrzavati. Kada se izvadi iz hladnjaka, potrebno je primijeniti razrijeđenu otopinu lijeka Tivdak za infuziju u roku od 4 sata (uključujući vrijeme infuzije).

Tablica 1: Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine lijeka Tivdak u hladnjaku

Otapalo korišteno za pripremu otopine za infuziju	Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine lijeka Tivdak (uključujući trajanje infuzije)
9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijevog klorida	Do 18 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C
50 mg/ml (5 %) otopina dekstroze	Do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C
Otopina Ringerovog laktata	Do 12 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.