

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivdak 40 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 40 mg tizotumab vedotint tartalmaz.

Feloldás után az oldatos infúzió 10 mg tizotumab vedotint tartalmaz milliliterenként.

A tizotumab vedotin egy proteáz által hasítható vc (valin-citrullin) linker segítségével a monometil-aurosztatín E-hez (MMAE) konjugált teljesen humán IgG1-kappa antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér liofilizált pogácsa vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tivdak monoterápiaként felnőtt betegek rekurrens vagy metasztázisos cervixcarcinomájának kezelésére szolgál, ha a szisztémás terápia mellett vagy után a betegség progressziója következett be (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tivdak-kal történő kezelést az onkológiai készítmények alkalmazásában jártas orvosnak kell elindítania és felügyelnie. Az első infúzió beadása előtt, valamint klinikai javallat esetén egy szemészorvosnak szemészeti vizsgálatot kell végeznie, beleértve a látásélesség vizsgálatát és a réslámpás vizsgálatot (lásd „Szemápolás” ennek a pontnak a végén, valamint a 4.4 pontot).

Adagolás

A Tivdak javasolt dózisa 2 mg/ttkg (legfeljebb 200 mg a 100 kg-os vagy a feletti testtömegű betegeknél), 3 hetente a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.

Dózismódosítás

A Tivdak dóziscsökkentésének javasolt ütemezését az 1. táblázat tartalmazza. A Tivdak alkalmazását véglegesen le kell állítani azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a 0,9 mg/ttkg dózist.

1. táblázat: A dóziscsökkentés ütemezése

	Dózisszint
Kezdő dózis	2 mg/ttkg (legfeljebb 200 mg)
Első dóziscsökkentés	1,3 mg/ttkg (legfeljebb 130 mg)
Második dóziscsökkentés	0,9 mg/ttkg (legfeljebb 90 mg)

A mellékhatások miatt javasolt dózismódosítást a 2. táblázat tartalmazza. A betegeket a lehető leghamarabb be kell utalni egy szemész szakorvoshoz az újonnan kialakuló vagy súlyosabbá váló ocularis tünetek kivizsgálása érdekében (lásd 4.4 pont).

2. táblázat: Dózismódosítás

Mellékhatás	Súlyosság*	Előfordulás	Dózismódosítás
Keratitis	1. fokú	Bármelyik	Szüneteltesse a kezelést a klinikai stabilizálódásig, majd a kezelést azonos dózissal kell folytatni.
	2. fokú	Első előfordulás	Szüneteltesse a kezelést ≤ 1 . fokúra javulásig, majd a kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni.
		Második előfordulás	Szüneteltesse a kezelést ≤ 1 . fokúra javulásig, majd a kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni. Ha nem következik be az ≤ 1 . fokúra javulás, a kezelést véglegesen le kell állítani.
		Harmadik előfordulás	A kezelést véglegesen le kell állítani.
	3. vagy 4. fokú	Bármelyik	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Conjunctiva fekély	1. vagy 2. fokú	Első előfordulás	Szüneteltesse a kezelést a klinikai stabilizálódásig, majd a kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni.
		Második és további előfordulás	Szüneteltesse a kezelést a klinikai stabilizálódásig, majd a kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni. Ha nem következik be stabilizálódás vagy javulás, a kezelést véglegesen le kell állítani.
	3. vagy 4. fokú	Bármelyik	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Conjunctiva- vagy cornea-hegesedés, vagy symblepharon	Bármely fokú	Bármelyik	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Conjunctivitis és egyéb szemreakciók	1. fokú	Bármelyik	Szüneteltesse a kezelést a klinikai stabilizálódásig, majd a kezelést azonos dózissal kell folytatni.
	2. fokú	Első előfordulás	Szüneteltesse a kezelést ≤ 1 . fokúra javulásig, majd a kezelést azonos dózissal kell folytatni.
		Második előfordulás	Szüneteltesse a kezelést ≤ 1 . fokúra javulásig, majd a kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni. Ha nem következik be az

Mellékhatás	Súlyosság*	Előfordulás	Dózismódosítás
			≤ 1. fokúra javulás, a kezelést véglegesen le kell állítani.
		Harmadik előfordulás	A kezelést véglegesen le kell állítani.
	3. vagy 4. fokú	Bármelyik	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Perifériás neuropathia	2. vagy 3. fokú	Bármelyik (kialakulás vagy a korábbi betegség rosszabbodása)	Szüneteltesse a kezelést ≤ 1. fokúra javulásig, majd a kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinttel kell folytatni.
	4. fokú	Bármelyik	A kezelést véglegesen le kell állítani.
Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (beleértve a Stevens–Johnson-szindróma [SJS])	Gyanú (bármely fokú)	Bármelyik	Azonnal fel kell függeszteni az alkalmazást és szakorvoshoz kell fordulni a diagnózis megerősítése érdekében.
	Igazolt 3. vagy 4. fokú	Bármelyik	A kezelést véglegesen le kell állítani.

*A toxicitást az NCI-CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0) szerint osztályozták, ahol az 1. fokozat enyhe, a 2. fokozat mérsékelt, a 3. fokozat súlyos és a 4. fokozat életveszélyes.

Kihagyott dózisok

Ha kimarad a Tivdak egy tervezett dózisa, azt a lehető leghamarabb be kell adni. Az alkalmazás ütemezését módosítani kell, hogy megmaradjon a megfelelő időintervallum a dózisok között.

Szemápolás

A betegeknek követni kell az alábbi ajánlásokat, a szemmel kapcsolatos mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

A szem ellenőrzése a kezelőorvos által

Az egyes infúziók előtt a kezelőorvosnak meg kell vizsgálnia a beteg szemét, beleértve a normál szemmozgás kontrollját, valamint rá kell kérdeznie az esetleges szemmel kapcsolatos jelekre és tünetekre. Bármilyen szemészeti jel vagy tünet esetén a beteget be kell utalni egy szemész szakorvoshoz (lásd 4.4 pont).

Topicalis, tartósítószermentes kortikoszteroid szemcsepp (pl. 0,1%-os dexametazon-szemcsepp naponta 3-szor, vagy ezzel egyenértékű szer az előírás szerint alkalmazva)

A betegeknek elő kell írni, hogy naponta 3-szor cseppentsenek 1-1 cseppet mindkét szembe, az egyes infúziók előtt 1 nappal megkezdve, és folytassák azt az előírás szerint az egyes infúziók után 3 napig.

Topicalis, tartósítószermentes éresszehúzóaszt serkentő szemcsepp (pl. 0,2%-os brimonidin-tartarát 3-3 csepp szemenként, vagy ezzel egyenértékű szer az előírás szerint alkalmazva)

A szemcseppet közvetlenül az egyes infúziók előtt kell alkalmazni mindkét szembe.

Hűsítő szempárnák

A szemcsepp alkalmazása után hűsítő szempárnát kell a szemre helyezni az infúzió megkezdése előtt, és azt az infúzió alatt és utána még 30 percig fenn kell hagyni.

Topicalis, tartósítószermentes nedvesítő szemcsepp

A betegeknek elő kell írni, hogy naponta többször alkalmazzanak nedvesítő szemcseppeket a kezelés időtartama alatt, valamint a Tivdak utolsó dózisa után még 30 napig.

Kontaktlencse

A betegeknek javasolni kell, hogy kerüljék a kontaktlencse-viselést a kezelés teljes időtartama alatt, kivéve ha mást javasol a szemészorvosuk.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra 65 éves vagy a feletti korú betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (kreatinin-clearance [CrCL] > 60–90 ml/perc) vagy mérsékelt vesekárosodásban (CrCL 30–60 ml/perc) szenvedő betegeknél. A tizotumab vedotint nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (CrCL 15 – < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (CrCL < 15 ml/perc) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin > 1 – 1,5 × a normál érték felső határa [ULN] és bármilyen értékű glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT (AST)], illetve összbilirubin ≤ ULN és GOT > ULN, a National Cancer Institute májkárosodásra vonatkozó kritériumai szerint). Mivel azonban az expozíció várhatóan növekszik az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél, az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek kezelésekor elővigyázatosság javasolt. A tizotumab vedotint nem vizsgálták mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Tivdak biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tivdak intravénás alkalmazásra javallott. A javasolt dózist intravénás infúzióban kell alkalmazni 30 perc alatt. A tizotumab vedotint tilos intravénás lökés (push) vagy bólusinjekció formájában alkalmazni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Szemészeti mellékhatások

A tizotumab vedotinnal kezelt betegeknél szemészeti mellékhatások jelentkeztek a cervixcarcinomás betegek klinikai vizsgálataiban (lásd 4.8 pont). A leggyakoribb szemészeti mellékhatások a conjunctivitis, szemszárazság, keratitis és blepharitis voltak.

Az első infúzió előtt, és ha klinikailag indokolt, a betegeket be kell utalni szemész szakorvoshoz egy teljes szemvizsgálatra (beleértve a látásélesség vizsgálatát és a réslámpás vizsgálatot). Az egyes infúziók előtt a kezelőorvosnak meg kell vizsgálnia a beteg szemét, beleértve a normál szemmozgás

kontrollját, valamint rá kell kérdeznie az esetleges szemmel kapcsolatos jelekre és tünetekre. A betegeknek monitorozni kell az újonnan kialakuló vagy súlyosabbá váló, szemmel kapcsolatos jeleket és tüneteket, és indokolt esetben a lehető leghamarabb be kell utalni egy szemész szakorvoshoz. A betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal jelentsenek minden újonnan kialakuló vagy súlyosabbá váló, szemmel kapcsolatos jeleket vagy tüneteket. A mellékhatások súlyosságától függően a Tivdak-ot szüneteltetni kell, csökkenteni kell a dózist vagy le kell állítani az alkalmazását (lásd 4.2 pont).

A betegeknek követni kell a 4.2 pont „Szemápolás” című alpontjának javaslatait, hogy csökkentsék a szemmel kapcsolatos mellékhatások kockázatát (lásd 4.2 pont).

Perifériás neuropathia

A tizotumab vedotin alkalmazásakor perifériás neuropathia következett be, beleértve 3. fokú eseményeket (lásd 4.8 pont).

A betegeknek monitorozni kell a neuropathia általános tüneteit, például paraesthesiát, bizsergő vagy égő érzést, neuropathiás fájdalmat, izomgyengeséget és dysesthesiát. az újonnan kialakuló vagy súlyosabbá váló perifériás neuropathiát tapasztaló betegeknek szükség lehet az adagolás megszakítására, a dózis csökkentésére vagy a Tivdak-kezelés végleges leállítására (lásd 4.2 pont).

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások – beleértve a halálos vagy életveszélyes SJS-t (Stevens–Johnson-szindróma) – fordulhatnak elő a tizotumab vedotinnal kezelt betegeknek. A betegeknek monitorozni kell a bőrt érintő, súlyos mellékhatások jeleit és tüneteit, amelyek közé tartoznak a céltáblára emlékeztető léziók, súlyosbodó bőrreakciók, hólyagosodás vagy bőrhámlás, fájdalmas fekélyek a szájon, orron, torokban vagy a nemi szervek környékén, láz vagy influenzaszerű tünetek és duzzadt nyirokcsomók. Ha a bőrt érintő, súlyos mellékhatások jelei vagy tünetei megjelennek, a Tivdak-kezelést azonnal szüneteltetni kell, amíg meg nem határozzák a reakció kiváltó okát. Javasolt a korai konzultáció egy szakorvossal, hogy nagyobb pontossággal meg lehessen határozni a diagnózist és a megfelelő kezelést. A Tivdak alkalmazását véglegesen le kell állítani igazolt 3. vagy 4. fokú bőrt érintő, súlyos mellékhatások – beleértve az SJS-t – esetén (lásd 4.2 pont).

Embryofoetalis toxicitás

A hatásmechanizmusa, valamint az állatkísérletek eredményei alapján a tizotumab vedotin károsíthatja a magzatot, ha terhes nőknél alkalmazzák, ideértve azt, hogy embryofoetalis toxicitást és fejlődési rendellenességeket okozhat (lásd 4.6 és 5.3 pont). Ellenőrizni kell a fogamzóképes nők terhességi státuszát, a Tivdak-kezelés megkezdése előtt. A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell a hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának fontosságára a Tivdak-kezelés alatt, valamint az utolsó dózist követően még 2 hónapig (lásd 4.6 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Az alábbi betegségekkel érintett betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból: klinikailag jelentős szemfelszíni betegség, kötőhártyahegek vagy ocularis SJS bármely korábbi epizódja, ≥ 2 . fokú perifériás neuropathia, klinikailag jelentős vérzéses probléma vagy kockázat, illetve cardiovascularis kockázat (lásd 5.1 pont). Adatok hiányában ezen betegcsoportokban a tizotumab vedotin elővigyázatosan alkalmazandó, és egyénileg gondosan mérlegelni kell a lehetséges előnyöket és kockázatokat.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A tizotumab vedotinnal szabályos interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

CYP3A4-inhibitorok, -szubsztrátok és -induktorok

Gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatok

Klinikai vizsgálatok

Erős CYP3A4-inhibitorok: a ketokonazol (erős CYP3A4-inhibitor) egy másik MMAE-t tartalmazó antitest-gyógyszer konjugátummal (antibody-drug conjugate, ADC) együttesen alkalmazva megnövelte az MMAE expozícióját úgy, hogy az ADC expozíciója nem változott. Az erős CYP3A4-inhibitorok és a tizotumab vedotin együttes alkalmazása várhatóan hasonló hatást eredményez a nem konjugált MMAE és ADC esetében. Az erős CYP3A4-inhibitorokkal végzett kezeléskor elővigyázatosan kell eljárni. Szorosan monitorozni kell a betegeknél a mellékhatásokat, amikor a tizotumab vedotint együttesen alkalmazzák erős CYP3A4-inhibitorokkal (ilyenek például a boceprevir, klaritromicin, kobicisztát, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol).

Erős CYP3A4-induktorok: a rifampicin (erős CYP3A4-induktor) egy másik MMAE-t tartalmazó ADC-vel együttesen alkalmazva csökkentette az MMAE expozícióját úgy, hogy az ADC expozíciója nem változott. Az erős CYP3A4-induktorok és a tizotumab vedotin együttes alkalmazása várhatóan hasonló hatást eredményez a nem konjugált MMAE és ADC esetében.

Érzékeny CYP3A4-szubsztrátok: egy másik MMAE-t tartalmazó ADC-t adtak midazolám (érzékeny CYP3A4-szubsztrát) mellett, és az nem befolyásolta a midazolám-expozíciót. Hasonlóképpen, a tizotumab vedotin esetében sem várható, hogy módosítja a CYP3A4 enzimek által metabolizált gyógyszerek expozícióját.

In vitro vizsgálatok

Transzporterrendszerek: az MMAE a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, azonban nem inhibitora a P-gp-nek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Ellenőrizni kell a fogamzóképes nők terhességi státuszát, mielőtt megkezdik a Tivdak-kezelést. A fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, valamint a kezelés leállítása után még legalább 2 hónapig.

Azokat a férfiakat, akiknek női partnere fogamzóképes, figyelmeztetni kell a hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának fontosságára a kezelés alatt, valamint a Tivdak utolsó dózisát követően még legalább 4 hónapig.

Terhesség

A tizotumab vedotin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Hatásmechanizmusa, valamint az állatkísérletek eredményei alapján a tizotumab vedotin károsíthatja az embriót és a magzatot, ha terhes nőknél alkalmazzák, ideértve azt, hogy embryofoetalis toxicitást és fejlődési rendellenességeket okozhat (lásd 5.3 pont).

A Tivdak nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha a nő klinikai állapota tizotumab vedotin-kezelést igényel.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tizotumab vedotin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Le kell állítani a szoptatást a Tivdak-kezelés alatt, valamint az utolsó dózis után még legalább 3 hétig.

Termékenység

Az állatkísérletek eredményei alapján a tizotumab vedotin károsíthatja a férfi és a női termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tizotumab vedotin közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A potenciális mellékhatások, például szemészeti mellékhatások és perifériás neuropathia miatt (lásd 4.4 és 4.8 pont) a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy legyenek elővigyázatosak a gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor mindaddig, amíg meg nem bizonyosodtak arról, hogy a Tivdak nem okozott káros hatást náluk. Figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát, amikor felméri a betegnél azon feladatok végrehajtásának képességét, amelyekben az ítélőképességre, a motoros működésre és a kognitív képességekre van szükség.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ha másképp nincs jelölve, a mellékhatások gyakorisága a bármely okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságát jelenti, amit 425 olyan betegnél figyeltek meg, akik legalább egyszer kaptak 2 mg/ttkg dózis tizotumab vedotint a klinikai vizsgálatokban, 3,7 hónap medián időtartamon keresztül.

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 25\%$) a perifériás neuropathia (39%), a hányinger (37%), az epistaxis (33%), a conjunctivitis (32%), az alopecia (31%), az anaemia (27%) és a hasmenés (25%) voltak.

Súlyos (≥ 3 . fokú) mellékhatások a betegek 56%-ánál jelentkeztek. A leggyakoribb súlyos mellékhatások ($\geq 2\%$) az anaemia (10%), a perifériás neuropathia (6%), a kimerültség (5%), az abdominalis fájdalom (3%), a neutropenia (3%), a hányás (2%), az asthenia (2%) és a hasmenés (2%) voltak.

Klinikailag súlyos kimenetelű mellékhatások a betegek 37%-ánál jelentkeztek. A leggyakoribb súlyos kimenetelű mellékhatások ($\geq 2\%$) az abdominalis fájdalom (2%), a székrekedés (2%), a láz (2%), a perifériás neuropathia (2%) és a hányás (2%) voltak. A betegek 2%-ánál fordult elő halálos kimenetelű mellékhatás.

A kezelés leállításához vezető mellékhatások a tizotumab vedotint kapó betegek 15%-ánál jelentkeztek; a kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások ($\geq 2\%$) a perifériás neuropathia (7%), a conjunctivitis (2%) és a keratitis (2%) voltak.

Mellékhatások miatt a kezelést a betegek 37%-ánál szakították meg; a kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatások ($\geq 2\%$) a conjunctivitis (6%), a perifériás neuropathia (6%) és a keratitis (3%) voltak.

Mellékhatások miatt a dózist a betegek 25%-ánál csökkentették; a dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb mellékhatások ($\geq 2\%$) a perifériás neuropathia (6%), a conjunctivitis (5%) és a keratitis (3%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A tizotumab vedotin klinikai vizsgálataiban megfigyelt mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszerosztályok és a preferált kifejezések alkalmazásával történt (lásd 3. táblázat). Az egyes szervrendszerosztályon belül a mellékhatások felsorolása az alábbi gyakorisági kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló

adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások felsorolása a gyakoriság szerint csökkenő sorrendben történik.

3. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	anaemia
	Gyakori	neutropenia
	Nem gyakori	lázas neutropenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	perifériás neuropathia ¹
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	conjunctivitis, szemszárazság ² , keratitis
	Gyakori	szemirritáció ³ , blepharitis, keratitis punctata, keratitis ulcerosa, szemviszketés, ocularis hyperaemia, conjunctivafekély, entropium, conjunctivahyperaemia, episcleritis, meibomianitis
	Nem gyakori	corneaerosio, trichiasis, festődő élő cornea, conjunctivahegesedés, keratopathia, conjunctiva rendellenesség, conjunctivaerosio, szemhéjoedema, madarosis, Meibom-mirigyek diszfunkciója, periorbitalis oedema, symblepharon, chalazion, conjunctivaabrasio, conjunctivaoedema, corneadegeneratio, corneairritatio, cornea-homály, cornea-heg, cornea-elvékonyodás, szemhéjpirosság, szemhéj szélének kérgesedése, nem fertőző conjunctivitis, szemhéjduzzanat
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hányinger ⁴ , hasmenés ⁵ , székrekedés, hasi fájdalom ⁶ , hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	alopecia, kiütés ⁷ , pruritus
	Nem gyakori	erythema multiforme, bullosus dermatitis, Stevens–Johnson-szindróma
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	kimerültség, láz, asthenia

¹A perifériás neuropathia megnevezésbe tartozik a perifériás szenzoros neuropathia, perifériás neuropathia, paraesthesia, perifériás szenzomotoros neuropathia, izomgyengeség, perifériás motoros neuropathia, hypaesthesia, járászavarok, neuralgia, égő érzés, demyelinisatiós polyneuropathia, neurotoxicitás, polyneuropathia, érzésvesztés és égő érzés a bőrben

²A szemszárazság megnevezésbe tartozik a szemszárazság és a fokozott könnyezés

³A szemirritáció megnevezésbe tartozik a szemvéladozás, szemfájdalom, szemirritáció és szemoedema

⁴A hányinger megnevezésbe tartozik a hányinger és az öklendezés

⁵A hasmenés megnevezésbe tartozik a hasmenés és a gastroenteritis

⁶Az abdominalis fájdalom megnevezésbe tartozik az abdominalis fájdalom, gyomortáji fájdalom, abdominalis diszkomfort, alhasi fájdalom és abdominalis érzékenység

⁷A kiütés megnevezésbe tartozik a kiütés, maculopapularis kiütés, erythema, eczema, macularis kiütés, gyulladásos akne, pustularis kiütés, urticaria, dermatitis, allergiás dermatitis, erythemás kiütés, bőrirritáció és bőrtotoxicitás.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Szemészeti mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban 425, tizotumab vedotinnal kezelt cervixcarcinomás beteg 55%-ánál jelentkeztek szemészeti mellékhatások. A leggyakoribb szemészeti mellékhatások a conjunctivitis (32%), a szemszárazság (17%), a keratitis (12%) és a blepharitis (5%) voltak. 3. fokú szemészeti mellékhatások a betegek 3%-ánál jelentkeztek. 3. fokú keratitis ulcerosa eseteit a betegek 1,2%-ánál jelentettek. 4. fokú szemészeti mellékhatások, beleértve a keratitis ulcerosát is, a betegek 0,2%-ánál jelentkeztek.

Az első, bármilyen fokú szemészeti mellékhatás kialakulásáig eltelt idő mediánja 1,2 hónap volt (tartomány: 0–17,1). A szemészeti mellékhatások a kezelés leállításához a betegek 6%-ánál, az adagolás megszakításához 13%-ánál és a dózis csökkentéséhez 12%-ánál vezettek. A szemészeti mellékhatásokat tapasztaló betegek 59%-a tapasztalt teljes gyógyulást és 31%-a tapasztalt részleges javulást az utolsó utánkövetés idején. A betegek, akiknél az utolsó utánkövetés során szemmel kapcsolatos mellékhatások jelentkeztek, 28%-a legfeljebb 1. fokú, 10%-a legfeljebb 2. fokú és 3%-a legfeljebb 3. fokú mellékhatást tapasztalt. Azoknál a betegeknél, akiknél a mellékhatás megszűnt, a gyógyulásig eltelt idő mediánja 0,59 hónap volt (tartomány: 0–12,6) (lásd 4.4 pont).

Perifériás neuropathia

A klinikai vizsgálatokban 425, tizotumab vedotinnal kezelt cervixcarcinomás beteg 39%-ánál jelentkezett perifériás neuropathia; ez 6%-nál 3. fokozatú volt. A leggyakoribb, bármely fokú perifériás neuropathiás esemény a perifériás szenzoros neuropathia (23%), a perifériás neuropathia (5%), a paraesthesia (4%), a perifériás szenzomotoros neuropathia (3%) és az izomgyengeség (3%) volt.

Az első, bármilyen fokú perifériás neuropathia kialakulásáig eltelt idő mediánja 2,4 hónap volt (tartomány: 0–11,3). A perifériás neuropathiát tapasztaló betegek 18%-a tapasztalt teljes gyógyulást és 21%-a tapasztalt részleges javulást az utolsó utánkövetés idején. Az utolsó utánkövetéskor folyamatban lévő perifériás neuropathiával érintett betegek 45%-a legfeljebb 1. fokú, 27%-a legfeljebb 2. fokú és 10%-a legfeljebb 3. fokú mellékhatást tapasztalt. Azon betegeknél, akiknél a mellékhatás megszűnt, a gyógyulásig eltelt idő mediánja 0,72 hónap volt (tartomány: 0–20,7) (lásd 4.4 pont).

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban 425, tizotumab vedotinnal kezelt cervixcarcinomás beteg 1,6%-ánál jelentkeztek bőrt érintő, súlyos mellékhatások, beleértve az erythema multiformét (0,7%), a bullosus dermatitist (0,5%) és az SJS-t (0,5%). ≥ 3 . fokú bőrt érintő, súlyos mellékhatások a betegek 0,5%-ánál jelentkeztek, közülük 1 betegnél halálos kimenetellel.

Az első bőrt érintő, súlyos mellékhatás kialakulásáig eltelt idő mediánja 0,2 hónap volt (tartomány: 0,1–0,9). A bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat tapasztaló betegek 43%-a tapasztalt teljes gyógyulást az utolsó utánkövetés idején. Azon betegeknél, akiknél a mellékhatás megszűnt, a gyógyulásig eltelt idő mediánja 0,79 hónap volt (tartomány: 0,5–2,3).

Emésztőrendszeri mellékhatások

A 425 cervixcarcinomás, tizotumab vedotinnal kezelt betegnél leggyakrabban jelentett bármely fokú emésztőrendszeri rendellenességek a hányinger, a hasmenés, a székrekedés, az abdominalis fájdalom és hányás voltak. A hányinger a betegek 37%-ánál fordult elő, és a betegek 1%-ánál volt ≥ 3 . fokú. A hasmenés a betegek 25%-ánál fordult elő, és a betegek 2%-ánál volt ≥ 3 . fokú. A székrekedés a betegek 24%-ánál fordult elő, és a betegek 1%-ánál volt ≥ 3 . fokú. Az abdominalis fájdalom a betegek 22%-ánál fordult elő, és a betegek 3%-ánál volt ≥ 3 . fokú. A hányás a betegek 20%-ánál fordult elő, és a betegek 2%-ánál volt ≥ 3 . fokú.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A klinikai vizsgálatokban 425, tizotumab vedotinnal kezelt cervixcarcinomás beteg közül 60-an (14%) voltak 65 éves vagy a feletti korúak. ≥ 3 . fokú mellékhatások a 65 éves vagy a feletti betegek 60%-ánál és a 65 év alatti betegek 55%-ánál jelentkeztek. Súlyos kimenetelű mellékhatások a 65 éves vagy a feletti korú betegek 35%-ánál és a 65 év alatti betegek 38%-ánál jelentkeztek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A tizotumab vedotin-túlادagolásnak nincs ismert antidótuma. Túlادagolás esetén a betegnél szorosan monitorozni kell a mellékhatásokat, és támogató kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek; egyéb monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok, ATC kód: L01FX23

Hatásmechanizmus

A tizotumab vedotin egy antitest-gyógyszer konjugátum (ADC), ami a szöveti faktort (TF) célozza, amely a normál sejtekhez képest számos szolid tumornál emelkedett mértékben expresszáldó sejtfelszíni protein. A kis molekula, az MMAE egy mikrotubulusokat károsító szer, amit egy proteáz által hasítható linkerrel az antitesthez kötnek. A tizotumab vedotin hozzákötődik a TF-et expresszáldó daganatsejtekhez, az ADC-TF komplex bejut a sejtbe, és az MMAE lokális felszabadulása proteolitikus hasítás révén történik. Az MMAE károsítja az aktívan osztódó sejtek mikrotubulus-hálózatát, leállítja a sejtciklust és apoptózisos sejthalált okoz.

Közvetlen citotoxicitást a TF-et expresszáldó sejtekben, a szomszédos sejtekben megfigyelhető („bystander”) citotoxicitást, antitestfüggő sejt citotoxicitást, antitestfüggő sejt fagocitózist és immunogén sejthalált igazoltak *in vitro* a tizotumabbal és/vagy a tizotumab vedotinnal.

Immunogenitás

Gyakran mutattak ki gyógyszer elleni antitesteket (anti-drug antibody, ADA) (a klinikai vizsgálatokban 5%). Nem figyeltek meg bizonyítékot arra, hogy az ADA-k befolyásolnák a farmakokinetikát, hatásosságot vagy biztonságosságot, azonban az adatok mennyisége egyelőre korlátozott.

Szív-elektrofiziológia

A tizotumab vedotin (3 hetente 2 mg/ttkg) QTc-intervallumra gyakorolt hatását 153 betegnél értékelték. A 3 hetente 2 mg/ttkg dózissal a tizotumab vedotin nem okozott klinikailag jelentős hatású QTc-megnyúlást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Cervixcarcinoma

SGNTV-003

A tizotumab vedotin hatásosságát egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált, III. fázisú vizsgálatban (SGNTV-003) értékelték 502 betegnél, akiknek rekurrens vagy metasztázisos cervixcarcinomájuk volt, és korábban már egy vagy két terápiás rendet kaptak, amely kettős kemoterápiát is tartalmazott (lehetséges volt a részvétel korábbi platinaexpozíció nélkül) bevacizumabbal vagy anélkül, valamint egy anti-PD-1/PD-L1 gyógyszert, ha a beteg arra alkalmas volt és a gyógyszerkészítmény elérhető volt. A betegeket 1:1 arányban randomizálták, hogy tizotumab vedotint kapjanak 2 mg/ttkg dózisban, 3 hetente intravénásan, vagy pedig a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápiát (topotekán, vinorelbin, gemcitabin, irinotekán vagy pemetrexed) a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

A randomizálást az ECOG teljesítménystátusz (0 vagy 1), a korábbi bevacizumab-alkalmazás (igen vagy nem), a régió (USA, EU, egyéb) és a korábbi anti-PD-1- vagy anti-PD-L1-alkalmazás (igen vagy nem) alapján rétegezték. A tumorválasz felmérését 6 hetente végezték el az első 30 hétben, és 12 hetente azt követően.

A betegeket kizárták a klinikai vizsgálatból, ha elsődleges neuroendokrin, limfoid vagy szarkomatoid hisztológiájuk, klinikailag jelentős szemfelszíni betegségük, kötőhártya-hegesedés vagy ocularis SJS bármely korábbi epizódja, ≥ 2 . fokú perifériás neuropathiájuk, klinikailag jelentős vérzéses problémájuk vagy kockázatuk volt, beleértve az ismert véralvadási zavarokat, diffúz alveoláris vérzést vasculitisből és ismert vérzési hajlamot, illetve szignifikáns cardiovascularis problémájuk vagy kockázatuk volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A fő másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és az igazolt objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt a vizsgáló által a RECIST v1.1 alapján felmérve.

Az 502 randomizált beteg medián életkora 50 év volt (tartomány: 26–80); 49%-uk fehérbőrű, 36%-uk ázsiai és 2%-uk feketebőrű volt. A betegek tizenhét százaléka volt 65 éves vagy a feletti korú. A betegek húsz százaléka volt spanyolajkú vagy latino. A betegek 63%-ánál állt fenn laphámsejtes carcinoma, 32%-nál adenocarcinoma és 5%-nál adenosquamosus hisztológia. Az ECOG teljesítménystátusz 0 (54%) vagy 1 (46%) volt. A betegek 61%-a kapott 1 korábbi vonalbeli szisztémás kezelést, és 38%-a 2 korábbi vonalbeli szisztémás kezelést. 6 beteg (1,2%) nem kapott, 496 beteg (99%) pedig kapott korábban platinát tartalmazó kemoterápiás kezelést rekurrens vagy metasztázisos elrendezésben. A betegek hatvannégy százaléka bevacizumabot és a betegek 27%-a egy anti-PD-1 vagy anti-PD-L1 gyógyszert kapott a korábbi szisztémás kezelés részeként.

Az utánkövetés medián időtartama 10,8 hónap volt (95%-os CI: 10,3; 11,6), ekkor az SGNTV-003 vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS, PFS és ORR tekintetében a tizotumab vedotinnal kezelt betegeknél a kemoterápiát kapókhoz képest. A hatásossági eredményeket a 4. táblázat, valamint az 1. és 2. ábra foglalja össze.

4. táblázat. Az SGNTV-003 vizsgálat hatásossági eredményei

Végpont	Tizotumab vedotin N = 253	Kemoterápia N = 249
Teljes túlélés		
Eseménnyel érintett betegek száma (%)	123 (48,6)	140 (56,2)
Medián, hónap (95%-os CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Kockázati arány (95%-os CI):	0,70 (0,54; 0,89)	
2 oldalas p-érték	0,0038 ¹	
Progressziómentes túlélés²		
Eseménnyel érintett betegek száma (%)	198 (78,3)	194 (77,9)
Medián, hónap (95%-os CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Kockázati arány (95%-os CI):	0,67 (0,54; 0,82)	
2 oldalas p-érték	< 0,0001 ³	
Igazolt objektív válaszarány (CR + PR)²		
ORR (%) (95%-os CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Válasz időtartama⁴		
Medián, hónap (95%-os CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NR)

CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; NR = nem érték el; ORR = objektív válaszarány; PR = részleges válasz.

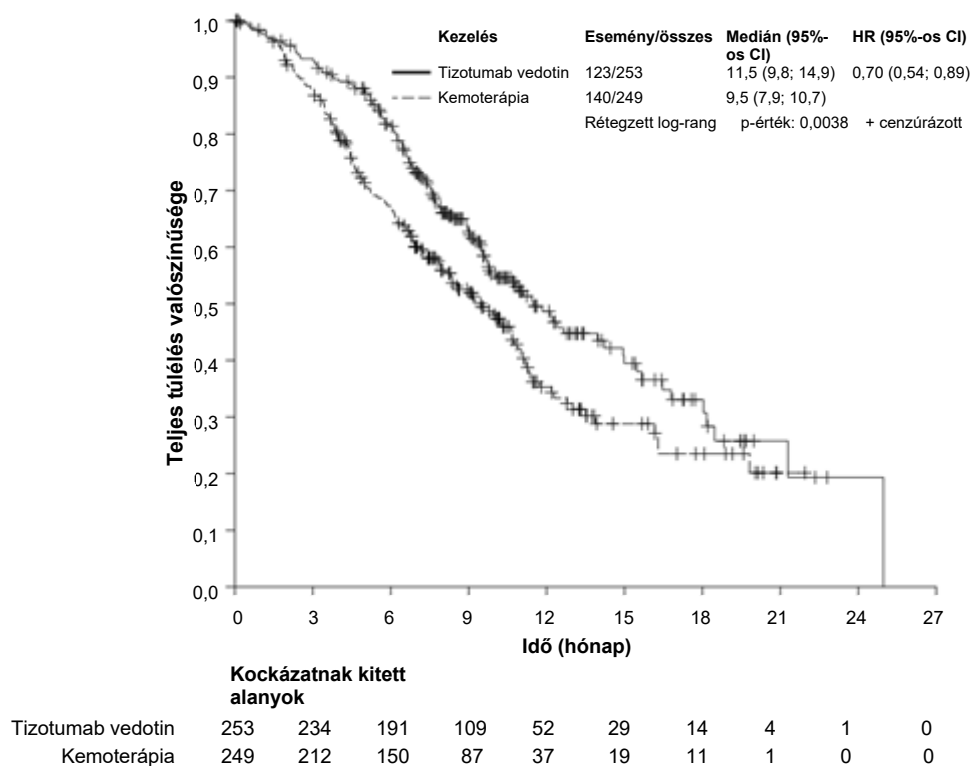
¹A statisztikai szignifikancia küszöbértéke 0,0226 (2 oldalas)

²A vizsgáló által a RECIST v1.1 alapján felmérve

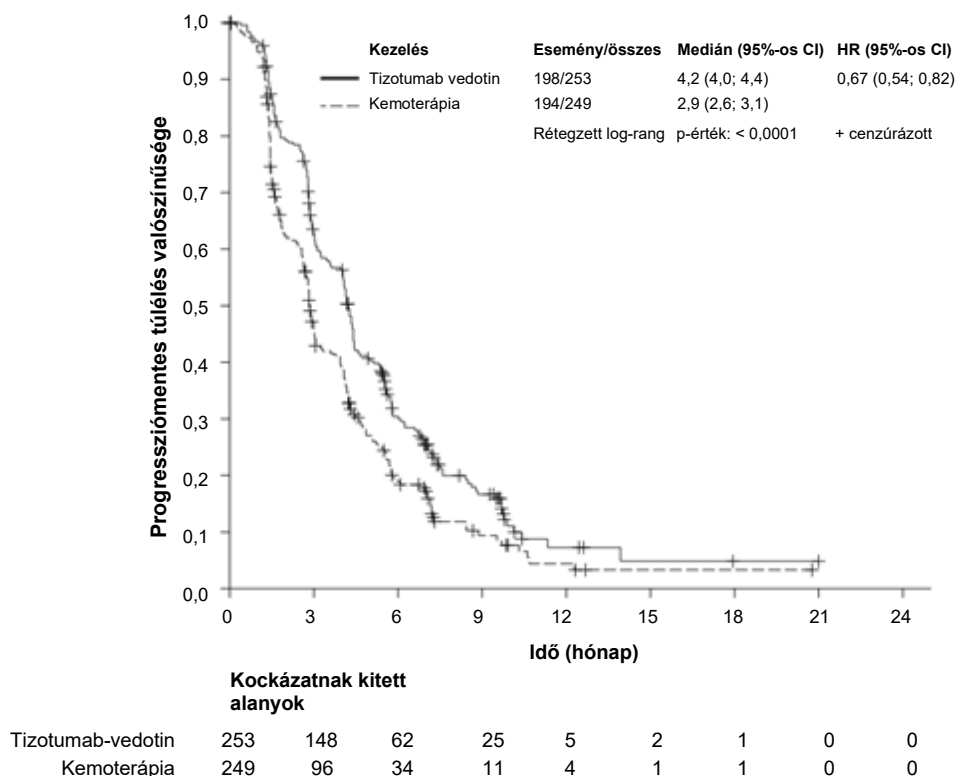
³A statisztikai szignifikancia küszöbértéke 0,0453 (2 oldalas)

⁴A legjobb objektív választ adó betegek alapján, amit a teljes vagy a részleges válasz alapján igazoltak (n=45 a tizotumab vedotin esetén, n=13 a kemoterápia esetén)

1. ábra. A teljes túlélés Kaplan–Meier-ábrázolása



2. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-ábrázolása



Az OS és PFS hatásossági eredmények általában konzisztensek voltak az előzetesen létrehozott betegcsoportokban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Tivdak vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a cervixcarcinoma kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

A tizotumab vedotin populációs farmakokinetikai elemzése alapján a becsült centrális eloszlási térfogat 3,10 liter.

In vitro, az MMAE kötődése a humán plazmaproteinekhez 68-82%.

Biotranszformáció

A tizotumab vedotin lebontását nem vizsgálták embernél; azonban az várhatóan kis peptidekké, aminosavakká, nem konjugált MMAE-vé és nem konjugált MMAE-rokon metabolitokká katabolizálódik. A tizotumab vedotin proteolitikus hasítás révén MMAE-t szabadít fel, és az MMAE-t elsődlegesen a CYP3A4 metabolizálja *in vitro*. Az állatokból és emberektől származó *in vivo* adatok arra utalnak, hogy a tizotumab vedotinból felszabaduló MMAE kis hányada metabolizálódik. Az MMAE-metabolitok humán plazmaszintjét nem mérték.

Elimináció

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a tizotumab vedotin terminális felezési idejének mediánja körülbelül 4,04 nap, és az MMAE terminális felezési ideje körülbelül 2,56 nap. A tizotumab vedotin lineáris clearance-ét 1,42 l/nap értékre becsülték, és egyszer 2 mg/ttkg dózist követően a becslés szerint a dózishoz körülbelül 60%-a ürül lineáris clearance-szel (CL). A nem konjugált MMAE clearance-ét 42,8 l/nap értékre becsülték. Az MMAE eliminációt látszólag az anyag tizotumab vedotinból történő felszabadulási sebessége korlátozza.

Exkréció

A tizotumab vedotin szervezetből való kiürülését még nem jellemezték teljes mértékben. Egy másik, MMAE-t szintén tartalmazó ADC-t egyetlen dózisban alkalmazva a beadott MMAE teljes mennyiségének 17%-át mutatták ki a székletben és 6%-át a vizeletben egy 1 hetes időszakban, elsősorban változatlan gyógyszerként. Az MMAE hasonló kiválasztási profilja várható a tizotumab vedotin alkalmazásakor.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak (21–81 év) nincs klinikailag jelentős hatása a tizotumab vedotin farmakokinetikájára.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nincs klinikailag jelentős hatása a tizotumab vedotin farmakokinetikájára.

Veseelégtelenség

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem találtak klinikailag jelentős különbséget a tizotumab vedotin és az MMAE expozíciójában enyhe (kreatinin-clearance; CrCL > 60–90 ml/perc, n=142) vagy mérsékelt (CrCL 30–60 ml/perc, n=42) veseelégtelenség esetén a normál veseműködésű betegekkel összehasonlítva. A súlyos veseelégtelenségnek és a dializált vagy nem dializált végstádiumú vesebetegségnek a tizotumab vedotin és a nem konjugált MMAE farmakokinetikájára gyakorolt hatásai nem ismertek.

Májelégtelenség

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem találtak klinikailag jelentős különbséget a tizotumab vedotin expozíciójában enyhe májelégtelenségben szenvedő (összbilirubin > 1 – 1,5 × ULN és bármilyen értékű GOT [AST], illetve összbilirubin ≤ ULN és GOT > ULN, n=58) betegeknél a normál májműködésű betegekkel összehasonlítva, míg az MMAE expozíciója 37%-kal magasabb volt enyhe májelégtelenség esetén a normál májműködéshez képest. A mérsékelt vagy súlyos májelégtelenségnek és a májatüneteknek a tizotumab vedotin és a nem konjugált MMAE farmakokinetikájára gyakorolt hatásai nem ismertek.

Farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggések

Egy expozíció-válasz elemzésben a 3 hetente 2 mg/ttkg dózis esetén a magasabb tizotumab vedotin-expozíció bizonyos mellékhatások (például ≥ 2. fokú szemészeti mellékhatások) magasabb incidenciájával, az alacsonyabb expozíció pedig alacsonyabb hatásossággal járt együtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismétlődő dózisú toxicitás

Ismétlődő dózisú toxicitási vizsgálatokat végeztek a javasolt humán klinikai dózishoz megfelelő görbe alatti terület (AUC) körülbelül 2,3-4,3-szeresénél. Egy ismétlődő dózisú, 13 hétig tartó, ≥ 3 mg/ttkg dózissal végzett vizsgálatban bőrléziókat észleltek majmoknál. A bőrváltozások teljesen

reverzibilisek voltak a 6 hetes terápiamentes időszak végére. Patkányoknál és makákóknál az MMAE és a tizotumab vedotin (csak majmoknál ≥ 3 mg/ttkg dózis esetén) alkalmazása reverzibilis csontvelő-toxicitáshoz és ehhez kapcsolódó perifériás vérsejti hatásokhoz vezetett. Piros és duzzadt szemeket és kötőhártyát (váladékozással vagy anélkül) és/vagy conjunctivitist figyeltek meg a 5 mg/ttkg tizotumab vedotin-kezelést követően majmoknál (13 hetes vizsgálati időszakkal). Ezek a jelenségek helyrejöttek a 6 hetes terápiamentes időszakot követően.

Karcinogenitás

Nem végeztek karcinogenitási állatkísérleteket a tizotumab vedotinnal vagy MMAE-vel.

Genotoxicitás

Az MMAE *in vivo* patkány csontvelő mikronukleusz vizsgálata egy aneugén mechanizmus révén pozitív volt genotoxicitásra.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Nem végeztek termékenységi állatkísérleteket a tizotumab vedotinnal vagy MMAE-vel. Azonban az ismétlődő dózisú toxicitási vizsgálatok arra utalnak, hogy a tizotumab vedotin károsíthatja a férfi és a női termékenységet.

Egy 13 hétig tartó, makákókkal végzett, ismétlődő dózisú toxicitási vizsgálat eredményei alapján az alkalmazott tizotumab vedotin herecsatornácska-atrophiát okozott a herékben, valamint spermiumhiányt, csökkent spermiumtartalmat és epitélvakuolizációt a mellékherékben. Az elváltozások csökkent heremérettel jártak együtt, és csökkent vagy nulla spermiumszámot és -motilitást figyeltek meg 1, 3 és 5 mg/ttkg dózisonál, ami a klinikailag javasolt dózis által biztosított humán szisztémás expozíció 0,5-szerese – 4-szerese tartománynak felel meg (az AUC alapján). 3 és 5 mg/ttkg dózis alkalmazása esetén a herékben és mellékherékben részleges javulást, 1 mg/ttkg esetén pedig teljes javulást tapasztaltak az adagolási időszak után 6 héttel.

Más MMAE-tartalmú ADC-kkel végzett ismétlődő dózistoxicitási vizsgálatokban a petefészekre gyakorolt hatásokat figyeltek meg. Fiatal nőstény makákóknál a 4 hétig, heti ≥ 3 mg/ttkg dózis után a másodlagos és harmadlagos petefészek-follikulusokban enyhe vagy mérsékelt csökkenést, illetve azok teljes hiányát figyelték meg. Ezen hatásoknál volt bizonyíték az állapot helyreállásra az adagolás után 6 héttel, és nem figyeltek meg változásokat a primordiális follikulusokat illetően.

Nem végeztek a tizotumab vedotinnal állatoknál reprodukciós vizsgálatokat annak reprodukcióra és magzati fejlődésre gyakorolt hatásainak felmérésére. A hatásmechanizmusa, valamint állatokon végzett vizsgálatok eredményei alapján a tizotumab vedotin ártalmas lehet az embrióra és a magzatra, ha terhes nőknél alkalmazzák. Az organogenezis idején (a 6. és 13. gesztációs napon) vemhes patkányoknál intravénásan alkalmazott MMAE emelkedett mértékű teljes reszorpciót, beágyazódás utáni magzatvesztést, korai ellést, életképes magzatok elvesztését és teratogén embryofoetalis toxicitást figyeltek meg 0,2 mg/ttkg dózis mellett (ez a javasolt humán dózis esetén tapasztalt AUC körülbelül fele).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szacharóz
D-mannit

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év

Elkészített oldat az injekciós üvegben

Az elkészített oldat felhasználás alatti kémiai és fizikai stabilitását legfeljebb 24 órán át igazolták 2 °C és 8 °C között, illetve 8 órán át 9 °C és 25 °C között.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás során kizárták a mikrobiális szennyeződések kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználót terheli a felelősség.

Hígított oldat az infúziós zsákban

A hígított oldat felhasználás alatti kémiai és fizikai stabilitását az 5. táblázatban felsorolt időtartamokig igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítás során kizárták a mikrobiális szennyeződések kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és az alkalmazott tárolási körülményekért a felhasználót terheli a felelősség.

5. táblázat: A hígított Tivdak oldat hűtött tárolási körülményei

Az oldatos infúzió elkészítésére szolgáló oldószer	A hígított Tivdak oldat tárolási körülményei (beleszámítva az infúzió beadásának idejét)
Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekció	2 °C és 8 °C között legfeljebb 18 óra
Glükóz 50 mg/ml (5%) injekció	2 °C és 8 °C között legfeljebb 24 óra
Ringer-laktát injekció	2 °C és 8 °C között legfeljebb 12 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es, I. típusú üvegből készült injekciós üveg peremes szürke butilgumi dugóval, ezüstsínű alumíniumkupakkal és gránátvörös lemezzel képzett 20 mm-es lezárással. Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Feloldás az egyadagos injekciós üvegben

1. A citotoxikus gyógyszerek megfelelő kezelésére és ártalmatlanítására szolgáló eljárásokat kell követni.
2. Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni a feloldáshoz és a beadandó adag oldat előkészítésére.

3. A beteg tényleges testtömege alapján ki kell számolni a javasolt dózist, így meghatározva a szükséges injekciós üvegek számát.
4. Minden egyes 40 mg-os injekciós üveg tartalmát 4 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, amivel 10 mg/ml koncentrációjú oldat keletkezik.
5. Az egyes injekciós üvegeket lassan körözve kell mozgatni, amíg a tartalmuk teljesen feloldódik. Meg kell várni, hogy az injekciós üveg(ek)ben elkészített oldat mozgása leálljon. Nem szabad rázni az injekciós üveget. Nem szabad kitenni közvetlen napfénynek.
6. Az alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket szemrevételezéssel meg kell vizsgálni részecskéket vagy elszíneződést keresve, ha az oldat és a tartóedénye lehetővé teszi. Az elkészített oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy barnássárgának és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A látható részecskéket vagy elszíneződött oldatot tartalmazó injekciós üvegeket ki kell dobni.
7. A kiszámított dózis alapján az injekciós üveg(ek)ből származó elkészített oldatot azonnal hozzá kell adni az infúziós zsákhoz. Ez a készítmény nem tartalmaz tartósítószeret. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üvegeket a hígítás előtt legfeljebb 24 órán át szabad tárolni hűtve, 2 °C és 8 °C között, illetve 8 órán át szobahőmérsékleten, 9 °C és 25 °C között. Nem fagyasztható! A fel nem használt, elkészített oldatot tartalmazó injekciós üvegeket a javasolt tárolási idő eltelte után ki kell dobni.

Hígítás az infúziós zsákban

8. A kiszámított dózisnak megfelelő elkészített oldat mennyiséget fel kell szívni az injekciós üveg(ek)ből, és át kell vinni egy infúziós zsákba.
9. A Tivdak hígítását az alábbiak egyikével kell elvégezni: 50 mg/ml (5%) glükóz, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát infúziós oldat. Az infúziós zsák méretének lehetővé kell tennie elég oldószer használatát a 0,7 mg/ml és 2,4 mg/ml közötti végső Tivdak-koncentrációhoz.
10. A hígított oldatot óvatos átfordításokkal kell összekeverni. Nem szabad rázni a zsákot. Nem szabad kitenni közvetlen napfénynek.
11. A felhasználás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni az infúziós zsákot, nem találhatók-e benne részecskék és elszíneződés. Az elkészített oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy barnássárgának és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Nem szabad felhasználni az infúziós zsákot, ha részecskék vagy elszíneződés látható.
12. Az egyadagos injekciós üvegek fel nem használt maradékát ki kell dobni.

Alkalmazás

13. Ellenőrizni kell a szteroid és érösszehúzódot serkentő szemcseppek alkalmazását (lásd 4.2 pont).
14. Az érösszehúzódot serkentő szemcsepp alkalmazása után szorosan fel kell helyezni a szemre a hűsítő szempárnákat, és fenn kell hagyni az infúzió beadása alatt és az infúzió után még 30 percig. Szükség esetén ki kell cserélni a hűsítő szempárnákat az infúzió alkalmazása alatt, hogy a szem és környéke hideg maradjon (lásd 4.2 pont).
15. Az infúziót azonnal be kell adni 30 perc alatt egy 0,2 µm-es in-line szűrőt tartalmazó intravénás szereléken keresztül.
16. Ha az infúziót nem adják be azonnal, a hígított Tivdak oldatot hűtve, az 5. táblázatban meghatározottak szerint kell tárolni (lásd 6.3 pont). Ki kell dobni, ha a tárolási idő meghaladja ezeket a határértékeket. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után a hígított infúziós Tivdak oldat beadását 4 órán belül be kell fejezni (beleértve az infúzió beadásának idejét).

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1911/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svájc

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tivdak 40 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
tizotumab vedotin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 40 mg tizotumab vedotint tartalmaz.
Feloldás után az oldat 10 mg tizotumab vedotint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: D-mannit, L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után intravénás infúzióhoz.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Nem szabad rázni.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: elővigyázatosan kell kezelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1911/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tivdak 40 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
tizotumab vedotin
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intravénás alkalmazásra kizárólag feloldás és hígítás után.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tivdak 40 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz tizotumab vedotin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tivdak 40 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (továbbiakban Tivdak) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tivdak alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tivdak-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tivdak-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tivdak és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tivdak egy daganatellenes gyógyszer, amelynek a hatóanyaga a tizotumab vedotin.

Felnőtteknél alkalmazzák a méhnyakrák kezelésére. A méhnyakrákos betegek akkor kaphatnak Tivdak-ot, ha a daganatos megbetegedésük visszatért vagy továbbterjedt egy korábbi daganatellenes kezelés után.

A Tivdak hatóanyaga egy monoklonális antitest (egy olyan fehérjetípus, amelyet egy bizonyos célpont felismerésére és megtámadására terveztek), amelyhez MMAE-t, egy daganatos sejteket elpusztító anyagot kapcsoltak. A monoklonális antitest kapcsolódik a szöveti faktor nevű fehérjéhez – ami nagy mennyiségben van jelen számos daganatos sejt felszínén –, és bejuttatja az MMAE anyagot a daganatos sejtek belsejébe. A daganatos sejtek belsejébe jutva az MMAE a daganatos sejtek osztódási és növekedési képességét befolyásolva elpusztítja azokat. A Tivdak továbbá serkenti az immunrendszert (a szervezet természetes védekezőrendszerét), hogy támadja meg a daganatos sejteket, és ezek a lépések együttesen várhatóan lassíthatják a betegség rosszabbodását.

2. Tudnivalók a Tivdak alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Tivdak

- ha allergiás a tizotumab vedotinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Mielőtt megkapja a Tivdak-ot, számoljon be az egészségügyi szakembernek a betegségeiről, beleértve az alábbiakat:

- ha szem- vagy látásproblémája van,
- ha perifériás neuropátiája van (idegkárosodás, ami miatt zsibbad vagy bizsereg a kéz- vagy lábfeje),
- ha májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Szemproblémák

A Tivdak szemproblémákat okozhat, beleértve a szemszárazságot, szemviszketést, idegentest-érzést a szemben, szempirosságot, szemfájdalmat, túlzott könnyezést, nehézséget jelentő szemnyitást, csipásodást a szem körül, szemirritációt, égő vagy szűrő érzést a szemben, csökkent látást vagy kóros fényérzékenységet.

Mielőtt megkezdje a Tivdak-kezelést, szemvizsgálat céljából be fogják utalni egy szemvizsgálatra. A kezelőorvosa minden egyes (csepp)infúzió beadása előtt ellenőrizni fogja a szemét, és rákérdez majd az esetleges szemproblémák jeleire vagy tüneteire. Ha szemproblémákra utaló új vagy rosszabbodó jelet vagy tünetet tapasztal, akkor is beutalhatják egy szemész szakorvoshoz. Ha szemproblémái vannak, kezelőorvosa szüneteltetheti a kezelést vagy csökkentheti az adagját, amíg a jelei és tünetei nem javulnak. Ha a szemproblémái rosszabbodnak, kezelőorvosa leállíthatja a kezelését.

Kezelőorvosa 3 különböző szemcseppet fog felírni Önnek a Tivdak-kezelés megkezdése előtt.

Minden alkalommal, amikor Tivdak-ot kap, hozza magával a szemcseppeket, és alkalmazza azokat a kezelőorvos utasításai szerint, hogy csökkentse a szemproblémák kialakulásának kockázatát:

- cseppentsen naponta 3-szor 1 szteroidtartalmú szemcseppet mindkét szembe, az egyes infúziók előtt 1 nappal megkezdve, és azt az előírás szerint az egyes infúziók után 3 napig folytatva,
- cseppentsen éresszehúzódot serkentő szemcseppet mindkét szembe közvetlenül az egyes infúziók beadása előtt,
- alkalmazzon nedvesítő szemcseppeket a kezelés időtartama alatt naponta többször, valamint a Tivdak utolsó adagja után még 30 napig.

Az infúzió előtt hűsítő szempárnákat fognak a szemére helyezni, és azokat az infúzió beadása során, valamint a beadás után 30 percig a szemre kell hagyni.

A Tivdak-kezelés alatt ne viseljen kontaktlencsét, kivéve ha ennek használatát a kezelőorvosa mondja Önnek.

Idegproblémák

A Tivdak idegproblémákat (neuropátia), például zsibbadó, bizsergő vagy égő érzést a kézfejen vagy lábfejen, valamint izomgyengeséget okozhat. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az idegproblémák tüneteit tapasztalja. Ha ez bekövetkezik, kezelőorvosa szüneteltetheti a kezelést vagy csökkentheti az adagját, amíg a tünetei nem javulnak. Ha a tünetei rosszabbodnak, kezelőorvosa leállíthatja a kezelését.

Bőrproblémák

A Tivdak súlyos bőrproblémákat, például Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), eritéma multiformét (vörös foltok kialakulása a bőrön) és bullózus dermatitist (a bőr hólyagosodása) okozhat. A jelek és tünetek közé tartoznak a gyűrűs kinézetű kiütések (cél táblára emlékeztető elváltozások), hólyagos vagy hámló bőr, fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájban, orrban, torokban vagy a nemi szervek környékén, láz vagy influenzaszerű tünetek, illetve duzzadt nyirokcsomók. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a bőrt érintő, súlyos mellékhatások jeleit vagy tüneteit tapasztalja. Kezelőorvosa a

tünetek okának meghatározásáig szüneteltetheti a kezelést. Ha a bőrreakciók rosszabbodnak és ezt igazolják, kezelőorvosa leállíthatja a kezelést.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Tivdak

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyógyszert szed gombás fertőzésre (például ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol) vagy vírusfertőzésre (például boceprevir, kobicisztát, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir), mivel az növelheti a Tivdak mennyiségét a vérben. Ha rendszeresen szedi ezeket a gyógyszereket, kezelőorvosa módosíthatja ezeket, és más gyógyszert írhat fel Önnek a kezelés időtartamára.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyógyszert szed bakteriális fertőzések ellen (például klaritromicin, telitromicin, rifampicin), mivel az növelheti vagy csökkentheti a Tivdak mennyiségét a vérben. Ha rendszeresen szedi ezeket a gyógyszereket, kezelőorvosa módosíthatja ezeket, és más gyógyszert írhat fel Önnek a kezelés időtartamára.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Tivdak károsíthatja a születendő gyermeket. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha terhes.

Ha Ön Tivdak-ot alkalmazó nő és képes teherbe esni, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt, valamint a gyógyszer leállítása után még legalább 2 hónapig. Ha Ön Tivdak-ot alkalmazó férfi, és partnere képes teherbe esni, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt, valamint a gyógyszer leállítása után még legalább 4 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával, mely fogamzásgátlási módszerek lehetnek alkalmasak az Ön számára.

Nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe és kárt okoz-e a csecsemőnek. Ne szoptasson a kezelés alatt és a Tivdak-kezelés leállítása után még legalább 3 hétig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a kezelés alatt nem érzi jól magát, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tivdak-ot?

A Tivdak-ot kórházban vagy szakorvosi rendelőben, az ilyen készítmények beadásában tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett fogja megkapni.

Mennyi Tivdak-ot fog kapni?

A gyógyszer javasolt adagja 2 mg/testtömegkilogramm (ttkg) (legfeljebb 200 mg a 100 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél) 3 hetente egyszer alkalmazva. Kezelőorvosa fogja eldönteni, mennyi kezelésre van szüksége.

Hogyan fogja megkapni a Tivdak-ot?

A Tivdak-ot a vénába adott (csepp)infúzióban fogja megkapni 30 perc alatt. Kezelőorvosa csökkentheti az adagot, ideiglenesen leállíthatja vagy véglegesen leállíthatja a Tivdak alkalmazását, ha mellékhatásokat tapasztal. Az infúzió alatt és az infúzió beadása után 30 percig hűsítő szempárnákat fognak a szemére helyezni.

Ha elfelejtették alkalmazni a Tivdak-ot

Nagyon fontos, hogy minden időpontra elmenjen, amikor Tivdak-ot kell kapnia. Ha kihagy egy időpontot, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához, mikorra ütemezzék be a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyják a Tivdak alkalmazását

Ne állítsa le a Tivdak-kezelést, csak ha azt megbeszélte a kezelőorvosával. A kezelés leállítása miatt elmúlhat a gyógyszer hatása.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes lehetséges mellékhatások súlyos kimenetelűek lehetnek:

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- A szem elülső részét borító vékony hártya gyulladása (kötőhártya-gyulladás) vagy a pupillát és íriszt borító átlátszó réteg gyulladása (szaruhártya-gyulladás).
- Idegproblémák. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha zsibbadó, bizsergő vagy égő érzést tapasztal a kézfejében vagy lábfejében, vagy izomgyengeséget érez.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A pupillát és íriszt borító átlátszó réteg károsodása vagy fekélyesedése (keratitisz punktáta, fekélyes szaruhártya-gyulladás) vagy a szem elülső részét borító vékony hártya károsodása vagy fekélyesedése (kötőhártyafekély).
- A szemhéj befelé fordulása (entrópium)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Bőrt érintő, súlyos mellékhatások. Ez a gyógyszer bőrreakciókat, például Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), eritéma multiformét (piros foltok kialakulása a bőrön) és bullózus dermatitist (a bőr hólyagosodása) okozhat. Azonnal mondja el a kezelőorvosának, ha a bőrt érintő, súlyos mellékhatások alábbi jeleit vagy tüneteit tapasztalja: bőrreakciók gyűrűs kinézettel (céltáblára emlékeztető elváltozások), kiütés vagy viszketés, ami egyre rosszabb lesz, hólyagos vagy hámló bőr, fájdalmas sebek vagy fekélyek a szájban, orrban, torokban vagy a nemi szervek környékén, láz vagy influenzaszerű tünetek, illetve duzzadt nyirokcsomók.
- A pupillát és íriszt borító átlátszó réteg hegesedése vagy elváltozása (szaruhártya-hegesedés, szaruhártya-degeneráció) vagy a szem elülső részét borító vékony hártya hegesedése vagy elváltozása (kötőhártya-hegesedés).
- A szem gyulladása, amely miatt a szemhéj rátapad a szemgolyóra (kötőhártya-letapadás).

További lehetséges mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban olvashatók. Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Hányinger
- Orrvérzés (episztaxis)
- Hajhullás
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- Hasmenés
- Székrekedés
- Csökkent étvágy
- Kimerültség
- Hasi fájdalom
- Bőrkiütés
- Száraz szem
- Hányás
- Láz
- Erőtlenség, gyengeség (aszténia)
- Száraz vagy viszkető bőr (pruritusz)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Szemirritáció
- Alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia)
- Szemhéjgyulladás (blefaritisz) vagy a szemhéj mirigyeinek gyulladása (Meibom-mirigy gyulladása)
- Viszkető szem
- Szempirosság (okuláris hiperémia) vagy a szem elülső részét borító vékony hártya pirossága (kötőhártya-hiperémia)
- A szemhéj belseje és a szemfehérje közötti szövet gyulladása (episzkleritisz)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A pupillát és íriszt borító átlátszó réteg károsodása, irritációja, homályosodása vagy elvékonyodása (szaruhártya-erózió, élő szaruhártya festődése, keratopátia, szaruhártya-irritáció, szaruhártyahomály, szaruhártya elvékonyodása)
- A szempillák benövése a szem felé (trichiázis)
- Alacsony fehérvérsejtszámmal társuló láz (lázas neutropénia)
- A szem elülső részét borító vékony hártya károsodása, duzzanata vagy gyulladása (kötőhártya-rendellenességek, kötőhártya-erózió, kötőhártya-abrázió, kötőhártya-ödéma, nem fertőző kötőhártya-gyulladás)
- A szemhéj duzzanata, pirossága vagy kérgesedése (szemhéjödéma, szemhéjduzzanat, szemhéjpirosság, szemhéj szélének kérgesedése)
- Szempillahullás (madarózis)
- A szemhéj mirigyeinek hibás működése (Meibom-mirigyek diszfunkciója)
- Szem körüli duzzanat (periorbitális ödéma)
- Jégárpa (chalazion)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található](#)

[elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tivdak-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Az oldatos infúzió fel nem használt részét nem szabad tárolni és újrafelhasználni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

A Tivdak tartalma

- A készítmény hatóanyaga a tizotumab vedotin.
- Egy injekciós üveg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 40 mg tizotumab vedotint tartalmaz.
- Feloldás után az oldat 10 mg tizotumab vedotint tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz és D-mannit.

Milyen a Tivdak külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tivdak por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egy fehér vagy törtfehér liofilizált pogácsa vagy por.

A Tivdak 1 üveg injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Utasítások az előkészítésre és az alkalmazásra vonatkozóan

Feloldás az egyadagos injekciós üvegben

1. A citotoxikus gyógyszerek megfelelő kezelésére és ártalmatlanítására szolgáló eljárásokat kell követni.
2. Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni a feloldáshoz és a beadandó adag oldat előkészítésére.
3. A beteg tényleges testtömege alapján ki kell számolni a javasolt dózist, így meghatározva a szükséges injekciós üvegek számát.
4. Minden egyes 40 mg-os injekciós üveg tartalmát 4 ml steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, amivel 10 mg/ml koncentrációjú oldat keletkezik.
5. Az egyes injekciós üvegeket lassan körözve kell mozgatni, amíg a tartalmuk teljesen feloldódik. Meg kell várni, hogy az injekciós üveg(ek)ben elkészített oldat mozgása leálljon. Nem szabad rázni az injekciós üveget. Nem szabad kitenni közvetlen napfénynek.
6. Az alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket szemrevételezéssel meg kell vizsgálni részecskéket vagy elszíneződést keresve, ha az oldat és a tartóedénye lehetővé teszi. Az elkészített oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy barnássárgának és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A látható részecskéket vagy elszíneződött oldatot tartalmazó injekciós üvegeket ki kell dobni.
7. A kiszámított dózis alapján az injekciós üveg(ek)ből származó elkészített oldatot azonnal hozzá kell adni az infúziós zsákhoz. Ez a készítmény nem tartalmaz tartósítószert. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üvegeket a hígítás előtt legfeljebb 24 órán át szabad tárolni hűtve, 2 °C és 8 °C között, illetve 8 órán át szobahőmérsékleten, 9 °C és 25 °C között. Nem fagyasztható! A fel nem használt, elkészített oldatot tartalmazó injekciós üvegeket a javasolt tárolási idő letelte után ki kell dobni.

Hígítás az infúziós zsákban

8. A kiszámított dózishoz megfelelő elkészített oldatot fel kell szívni az injekciós üveg(ek)ből, és át kell vinni egy infúziós zsákba.
9. A Tivdak hígítását az alábbiak egyikével kell elvégezni: 50 mg/ml (5%) glükóz, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldatos injekció. Az infúziós zsák méretének lehetővé kell tennie elég oldószer használatát a 0,7 mg/ml és 2,4 mg/ml közötti végső Tivdak-koncentrációhoz.
10. A hígított oldatot óvatos átfordításokkal kell összekeverni. Nem szabad rázni a zsákot. Nem szabad kitenni közvetlen napfénynek.

11. A felhasználás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni az infúziós zsákokat, nem találhatók-e benne részecskék és elszíneződés. Az elkészített oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, színtelennek vagy barnássárgának és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Nem szabad felhasználni az infúziós zsákokat, ha részecskék vagy elszíneződés látható.
12. Az egyadagos injekciós üvegek fel nem használt maradékát ki kell dobni.

Alkalmazás

13. Ellenőrizni kell a szteroid és érösszehúzódot serkentő szemcseppek alkalmazását (lásd az alkalmazási előírás 4.2 pontját).
14. Az érösszehúzódot serkentő szemcsepp alkalmazása után szorosan fel kell helyezni a szemre a hűsítő szempárnákat, és fenn kell hagyni az infúzió beadása alatt és az infúzió után még 30 percig. Szükség esetén ki kell cserélni a hűsítő szempárnákat az infúzió alkalmazása alatt, hogy a szem és környéke hideg maradjon (lásd az alkalmazási előírás 4.2 pontját).
15. Az infúziót azonnal be kell adni 30 perc alatt egy 0,2 µm-es in-line szűrőt tartalmazó intravénás szereléken keresztül.
16. Ha az infúziót nem adják be azonnal, a hígított Tivdak oldatot hűtve, a 1. táblázatban meghatározottak szerint kell tárolni. Ki kell dobni, ha a tárolási idő meghaladja ezeket a határértékeket. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után a hígított infúziós Tivdak-oldat beadását 4 órán belül be kell fejezni (beleértve az infúzió beadásának idejét).

1. táblázat: A hígított Tivdak oldat hűtött tárolási körülményei

Az oldatos infúzió elkészítésére szolgáló oldószer	A hígított Tivdak oldat tárolási körülményei (beleszámítva az infúzió beadásának idejét)
Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekció	2 °C és 8 °C között legfeljebb 18 óra
Glükóz 50 mg/ml (5%) injekció	2 °C és 8 °C között legfeljebb 24 óra
Ringer-laktát injekció	2 °C és 8 °C között legfeljebb 12 óra

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.