

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tivdak 40 mg, polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 40 mg di tisotumab vedotin.

Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione per infusione contiene 10 mg di tisotumab vedotin.

Il tisotumab vedotin è composto da un anticorpo IgG1-kappa completamente umano coniugato alla monometil auristatina E (MMAE) tramite un legante vc (valina-citrullina) scindibile con proteasi.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere o liofilizzato di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tivdak in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della cervice recidivato o metastatico con progressione della malattia durante o dopo la terapia sistematica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tivdak deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali. Prima della prima infusione e come clinicamente indicato, un oculista deve effettuare un esame oftalmico, che comprenda l'acuità visiva e l'esame con lampada a fessura (vedere "Cura degli occhi" alla fine di questo paragrafo e al paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata di Tivdak è di 2 mg/kg (fino a un massimo di 200 mg per i pazienti ≥ 100 kg) ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Modifiche della dose

Lo schema di riduzione della dose di Tivdak raccomandato è riportato nella Tabella 1. Tivdak deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non tollerano 0,9 mg/kg.

Tabella 1: Schema di riduzione della dose

	<u>Livello di dose</u>
Dose iniziale	2 mg/kg (fino a un massimo di 200 mg)
Prima riduzione della dose	1,3 mg/kg (fino a un massimo di 130 mg)
Seconda riduzione della dose	0,9 mg/kg (fino a un massimo di 90 mg)

Le modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse sono riportate nella Tabella 2. I pazienti devono essere indirizzati il prima possibile a un oculista per una valutazione di sintomi oculari di nuova insorgenza o in peggioramento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2: Modifiche della dose

Reazione avversa	Gravità*	Occorrenza	Modifica della dose
Cheratite	Grado 1	Qualsiasi	Sospendere la somministrazione della dose fino a quando il paziente non raggiunge la stabilità clinica, quindi riprendere il trattamento alla stessa dose.
	Grado 2	Prima occorrenza	Sospendere la somministrazione della dose fino al Grado ≤ 1 , quindi riprendere il trattamento al livello di dose immediatamente inferiore.
		Seconda occorrenza	Sospendere la somministrazione della dose fino al Grado ≤ 1 , quindi riprendere il trattamento al livello di dose immediatamente inferiore. In assenza di risoluzione al Grado ≤ 1 , interrompere definitivamente.
		Terza occorrenza	Interrompere definitivamente.
Ulcerazione della congiuntiva	Grado 3 o 4	Qualsiasi	Interrompere definitivamente.
	Grado 1 o 2	Prima occorrenza	Sospendere la somministrazione della dose fino a quando il paziente non raggiunge la stabilità clinica, quindi riprendere il trattamento al livello di dose immediatamente inferiore.
		Seconda occorrenza o occorrenze successive	Sospendere la somministrazione della dose fino a quando il paziente non raggiunge la stabilità clinica, quindi riprendere il trattamento al livello di dose immediatamente inferiore. In assenza di stabilizzazione o miglioramento, interrompere definitivamente.
Cicatrizzazione della congiuntiva o della cornea o simblefaron	Grado 3 o 4	Qualsiasi	Interrompere definitivamente.
	Qualsiasi grado	Qualsiasi	Interrompere definitivamente.

Reazione avversa	Gravità*	Occorrenza	Modifica della dose
Congiuntiviti e altre reazioni oculari	Grado 1	Qualsiasi	Sospendere la somministrazione della dose fino a quando il paziente non raggiunge la stabilità clinica, quindi riprendere il trattamento alla stessa dose.
	Grado 2	Prima occorrenza	Sospendere la somministrazione della dose fino al Grado ≤ 1 , quindi riprendere il trattamento alla stessa dose.
		Seconda occorrenza	Sospendere la somministrazione della dose fino al Grado ≤ 1 , quindi riprendere il trattamento al livello di dose immediatamente inferiore. In assenza di risoluzione al Grado ≤ 1 , interrompere definitivamente.
	Terza occorrenza		Interrompere definitivamente.
	Grado 3 o 4	Qualsiasi	Interrompere definitivamente.
Neuropatia periferica	Grado 2 o 3	Qualsiasi (condizione iniziale o peggioramento di una condizione preesistente)	Sospendere la somministrazione della dose fino al Grado ≤ 1 , quindi riprendere il trattamento al livello di dose immediatamente inferiore.
	Grado 4	Qualsiasi	Interrompere definitivamente.
Reazioni avverse cutanee severe (inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS))	Sospetto (qualsiasi grado)	Qualsiasi	Sospendere immediatamente la dose e consultare uno specialista per confermare la diagnosi.
	Grado 3 o 4 confermato	Qualsiasi	Interrompere definitivamente.

*La tossicità è stata classificata in base ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute, versione 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), secondo i quali il Grado 1 corrisponde a lieve, il Grado 2 a moderato, il Grado 3 a severo e il Grado 4 a potenzialmente fatale.

Dosi dimenticate

Se si dimentica di assumere una dose di Tivdak, questa deve essere somministrata il prima possibile. Lo schema della somministrazione deve essere aggiustato per mantenere l'intervallo appropriato tra le dosi.

Cura degli occhi

I pazienti devono attenersi alle seguenti raccomandazioni per ridurre il rischio di reazioni avverse oculari (vedere paragrafo 4.4).

Valutazione oculare da parte del medico curante

Prima di ogni infusione, il medico curante deve ispezionare gli occhi del paziente, incluso il controllo del normale movimento oculare, e chiedere informazioni su eventuali segni o sintomi oculari. Se il paziente mostra qualsiasi segno o sintomo oculare, deve essere indirizzato a un oculista (vedere paragrafo 4.4).

Collirio corticosteroideo topico senza conservanti (ad es., desametasone 0,1% 3 volte al giorno o equivalente secondo prescrizione)

Ai pazienti deve essere richiesto di somministrare 1 goccia in ciascun occhio 3 volte al giorno a partire dal giorno che precede ogni infusione e di continuare la somministrazione come prescritto per 3 giorni dopo ogni infusione.

Collirio vasocostrittore topico senza conservanti (ad es., brimonidina tartrato 0,2%, 3 gocce per occhio o l'equivalente secondo prescrizione)

Le gocce devono essere somministrate in ciascun occhio immediatamente prima di ogni infusione.

Impacchi freddi

Dopo la somministrazione del collirio, applicare delle bende oculari rinfrescanti prima di iniziare l'infusione e utilizzarle durante l'infusione e per 30 minuti dopo la sua conclusione.

Collirio lubrificante topico senza conservanti

Ai pazienti deve essere richiesto di instillare un collirio lubrificante più volte al giorno per tutta la durata del trattamento e per 30 giorni dopo l'ultima dose di Tivdak.

Lenti a contatto

I pazienti devono essere informati di evitare di indossare lenti a contatto per tutta la durata della terapia, a meno che non sia il loro oculista a consigliarlo.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve [clearance della creatinina (CrCL) $> 60\text{-}90$ mL/min] o moderata (CrCL 30-60 mL/min). Tisotumab vedotin non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (CrCL 15- < 30 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale (CrCL < 15 mL/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a $1,5 \times$ limite superiore della norma (ULN) e qualsiasi aspartato aminotransferasi (AST) o bilirubina totale \leq ULN e AST $>$ ULN, definiti secondo i criteri del National Cancer Institute per la compromissione epatica). Tuttavia, poiché è previsto un aumento dell'esposizione in pazienti con compromissione epatica lieve, è necessario prestare attenzione nel trattamento di pazienti con compromissione epatica lieve. Tisotumab vedotin non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tivdak in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Tivdak è destinato all'uso endovenoso. La dose raccomandata deve essere somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Tisotumab vedotin non deve essere somministrato tramite iniezione endovenosa rapida o in bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse oculari

Si sono manifestate reazioni avverse oculari nei pazienti trattati con tisotumab vedotin nell'ambito di studi clinici condotti su pazienti con cancro della cervice (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni avverse oculari più comuni sono state congiuntivite, occhio secco, cheratite e blefarite.

Prima della prima infusione e come clinicamente indicato, i pazienti devono essere indirizzati a un oculista per un esame oculistico completo (che include acuità visiva ed esame con lampada a fessura). Prima di ogni infusione, il medico curante deve ispezionare gli occhi del paziente, incluso il controllo del normale movimento oculare, e chiedere informazioni su eventuali segni o sintomi oculari. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi oculari di nuova insorgenza o in peggioramento e, se necessario, indirizzati il prima possibile a un oculista. I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente qualsiasi segno o sintomo oculare di nuova insorgenza o in peggioramento. In base alla severità della reazione avversa, la somministrazione di Tivdak deve essere sospesa, la dose deve essere ridotta o l'assunzione deve essere interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono attenersi alle raccomandazioni riportate nella sezione “Cura degli occhi” del paragrafo 4.2 per ridurre il rischio di reazioni avverse oculari (vedere paragrafo 4.2).

Neuropatia periferica

Con l'assunzione di tisotumab vedotin si è verificata neuropatia periferica, inclusi eventi di Grado 3 (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per eventuali sintomi generali di neuropatia, come parestesia, formicolio o sensazione di bruciore, dolore neuropatico, debolezza muscolare o disestesia. Nei pazienti che manifestano una neuropatia periferica di nuova insorgenza o in peggioramento potrebbe essere necessaria l'interruzione o la riduzione della dose o l'interruzione definitiva di Tivdak (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse cutanee severe

In pazienti trattati con tisotumab vedotin possono verificarsi reazioni avverse cutanee severe, tra cui eventi di SJS fatali o potenzialmente letali. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse cutanee severe, che includono lesioni a bersaglio, peggioramento delle reazioni cutanee, eruzione cutanea con vescicole o esfoliazione della pelle, ulcere dolorose a livello di bocca, naso, gola o area genitale, febbre o sintomi simil-influenzali e linfonodi ingrossati. Se si manifestano segni o sintomi di reazioni avverse cutanee severe, la somministrazione di Tivdak deve essere immediatamente sospesa finché non si determina l'eziologia della reazione. Si raccomanda di consultare tempestivamente uno specialista per garantire una diagnosi più accurata e una gestione adeguata. Tivdak deve essere interrotto definitivamente in caso di reazioni avverse cutanee severe confermate di Grado 3 o 4, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità embriofetale

Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati degli studi su animali, tisotumab vedotin può

causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza, tra cui tossicità embriofetale e malformazioni strutturali (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Prima di iniziare il trattamento con Tivdak, le pazienti in età fertile devono essere sottoposte a un test di gravidanza. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con Tivdak e per 2 mesi successivi all'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti affetti dalle seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: malattia attiva della superficie oculare clinicamente significativa, qualsiasi episodio precedente di congiuntivite cicatriziale o SJS oculare, neuropatia periferica di Grado ≥ 2 , problemi o rischi di sanguinamento clinicamente significativi o rischi cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1). In assenza di dati, tisotumab vedotin deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo un'attenta considerazione del potenziale rapporto beneficio/rischio su base individuale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione farmaco-farmaco con tisotumab vedotin.

Inibitori, substrati e induttori del CYP3A4

Studi di interazione farmacologica

Studi clinici

Inibitori forti del CYP3A4: il ketoconazolo (un inibitore forte del CYP3A4) somministrato in concomitanza con un altro coniugato anticorpo-farmaco (ADC) che contiene MMAE ha aumentato l'esposizione a MMAE, senza modificare l'esposizione all'ADC. L'uso concomitante di inibitori forti del CYP3A4 con tisotumab vedotin probabilmente provocherebbe effetti simili su MMAE non coniugata e ADC. Si raccomanda cautela in caso di trattamento con inibitori forti del CYP3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati per le reazioni avverse quando tisotumab vedotin viene somministrato in concomitanza a inibitori forti del CYP3A4 (ad es., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazolo, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo).

Induttori forti del CYP3A4: la rifampicina (un induttore forte del CYP3A4) somministrato in concomitanza con un altro ADC che contiene MMAE ha ridotto l'esposizione alla MMAE, senza modificare l'esposizione all'ADC. L'uso concomitante di induttori forti del CYP3A4 con tisotumab vedotin probabilmente provocherebbe effetti simili su MMAE non coniugata e ADC.

Substrati sensibili del CYP3A4: un altro ADC contenente MMAE somministrato in concomitanza con midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4) non ha influenzato l'esposizione al midazolam. Analogamente, non si prevede che tisotumab vedotin alteri l'esposizione ai farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP3A4.

Studi in vitro

Sistemi di trasporto: MMAE è un substrato della glicoproteina-P (P-gp), ma non un inibitore di P-gp.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione per donne e uomini

Prima di iniziare il trattamento con Tivdak, le pazienti in età fertile devono essere sottoposte a un test di gravidanza. Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 2 mesi successivi all'interruzione del trattamento.

È necessario consigliare ai pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima

dose di Tivdak.

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di tisotumab vedotin in donne in gravidanza.

Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati degli studi sugli animali, tisotumab vedotin può causare danni embrio-fetali se somministrato a donne in gravidanza, tra cui tossicità embrio-fetale e malformazioni strutturali (vedere paragrafo 5.3).

Tivdak non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tisotumab vedotin.

Allattamento

Non è noto se tisotumab vedotin sia escreto nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per i lattanti. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Tivdak e per almeno 3 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati degli studi sugli animali, tisotumab vedotin può compromettere la fertilità nei pazienti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tisotumab vedotin influisce moderatamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa di potenziali reazioni avverse, quali reazioni avverse oculari e neuropatia periferica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8), ai pazienti deve essere consigliato di prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari fino a quando questi non siano certi che Tivdak non abbia effetti negativi su di loro. Quando si valuta la capacità del paziente di svolgere compiti che richiedono giudizio, capacità motorie o cognitive, è necessario prendere in considerazione lo stato clinico del paziente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Salvo diversa indicazione, le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause identificate in 425 pazienti esposti ad almeno una dose di tisotumab vedotin 2 mg/kg per via endovenosa durante una durata media di 3,7 mesi negli studi clinici.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 25\%$) sono state neuropatia periferica (39%), nausea (37%), epistassi (33%), congiuntivite (32%), alopecia (31%), anemia (27%) e diarrea (25%).

Si sono manifestate reazioni avverse severe (Grado ≥ 3) nel 56% dei pazienti. Le reazioni avverse severe più comuni ($\geq 2\%$) sono state anemia (10%), neuropatia periferica (6%), affaticamento (5%), dolore addominale (3%), neutropenia (3%), vomito (2%), astenia (2%) e diarrea (2%).

Si sono manifestate reazioni avverse gravi nel 37% dei pazienti. Le reazioni avverse gravi più comuni ($\geq 2\%$) sono state dolore addominale (2%), stipsi (2%), piressia (2%), neuropatia periferica (2%) e vomito (2%). Si sono manifestate reazioni avverse fatali nel 2% dei pazienti.

Si sono manifestate reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento nel 15% dei pazienti che assumevano tisotumab vedotin; le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento ($\geq 2\%$) sono state neuropatia periferica (7%), congiuntivite (2%) e cheratite (2%).

Si sono manifestate reazioni avverse che hanno portato all'interruzione della dose nel 37% dei pazienti; le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della dose ($\geq 2\%$) sono state congiuntivite (6%), neuropatia periferica (6%) e cheratite (3%).

Si sono manifestate reazioni avverse che hanno portato alla riduzione della dose nel 25% dei pazienti; le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose ($\geq 2\%$) sono state neuropatia periferica (6%), congiuntivite (5%) e cheratite (3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici su tisotumab vedotin sono elencate in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e al termine preferito (vedere Tabella 3). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo le categorie di frequenza seguenti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 3: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	anemia
	Comune	neutropenia
	Non comune	neutropenia febbrale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	neuropatia periferica ¹
Patologie dell'occhio	Molto comune	congiuntivite, occhio secco ² , cheratite
	Comune	irritazione oculare ³ , blefarite, cheratite puntata, cheratite ulcerativa, prurito oculare, iperemia oculare, ulcera della congiuntiva, entropion, iperemia congiuntivale, episclerite, meibomite
	Non comune	erosione della cornea, trichiasi, colorazione vitale della cornea presente, cicatrice congiuntivale, cheratopatia, disturbo della congiuntiva, erosione della congiuntiva, edema delle palpebre, madarosi, disfunzione della ghiandola di Meibomio, edema periorbitale, simblefaron, calazio, abrasione congiuntivale, edema congiuntivale, degenerazione corneale, irritazione della cornea, opacità corneale, cicatrice corneale, assottigliamento della cornea, eritema della palpebra, croste del margine palpebrale, congiuntivite non infettiva, tumefazione della palpebra
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	nausea ⁴ , diarrea ⁵ , stipsi, dolore addominale ⁶ , vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	alopecia, eruzione cutanea ⁷ , prurito
	Non comune	eritema multiforme, dermatite bollosa, sindrome di Stevens-Johnson

Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	affaticamento, piressia, astenia

¹Neuropatia periferica include neuropatia sensitiva periferica, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia sensitivo-motoria periferica, debolezza muscolare, neuropatia motoria periferica, ipoestesia, alterazione dell'andatura, nevralgia, sensazione di bruciore, polineuropatia demielinizzante, neurotossicità, polineuropatia, perdita sensoriale e sensazione di bruciore cutaneo.

²Occhio secco include occhio secco e lacrimazione aumentata.

³Irritazione oculare include secrezione oculare, dolore oculare, irritazione oculare ed edema oculare.

⁴Nausea include nausea e conati di vomito.

⁵Diarrea include diarrea e gastroenterite.

⁶Dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale, dolore addominale inferiore e dolorabilità addominale.

⁷Eruzione cutanea include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eritema, eczema, eruzione cutanea maculare, dermatite acneiforme, esantema pustoloso, orticaria, dermatite, dermatite allergica, esantema eritematoso, irritazione cutanea e tossicità cutanea.

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Reazioni avverse oculari

Si sono manifestate reazioni avverse oculari nel 55% dei 425 pazienti con cancro della cervice trattati con tisotumab vedotin nell'ambito degli studi clinici. Le reazioni avverse oculari più comuni sono state congiuntivite, (32%), occhio secco (17%), cheratite (12%) e blefarite (5%). Si sono manifestate reazioni avverse oculari di Grado 3 nel 3% dei pazienti. Sono stati segnalati casi di cheratite ulcerosa di Grado 3 nell'1,2% dei pazienti. Si sono manifestate reazioni avverse oculari di Grado 4 nello 0,2% dei pazienti, tra cui cheratite ulcerativa.

Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento di reazione avversa oculare di qualsiasi grado è stato di 1,2 mesi (intervallo: da 0 a 17,1). Le reazioni avverse oculari hanno portato all'interruzione del trattamento nel 6% dei pazienti, all'interruzione della dose nel 13% dei partecipanti e alla riduzione della dose nel 12% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno manifestato reazioni avverse oculari, il 59% ha mostrato una completa risoluzione e il 31% un miglioramento parziale all'ultimo follow-up. Tra i pazienti con reazioni avverse oculari in corso all'ultimo follow-up, il 28% dei pazienti manifestava un Grado 1 massimo, il 10% un Grado 2 massimo e il 3% un Grado 3 massimo. Per i pazienti in cui gli eventi si sono risolti, il tempo mediano per la risoluzione è stato di 0,59 mesi (intervallo: da 0 a 12,6) (vedere paragrafo 4.4).

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica si è manifestata nel 39% dei 425 pazienti con cancro della cervice trattati con tisotumab vedotin nell'ambito degli studi clinici; il 6% era di Grado 3. Gli eventi più comuni di neuropatia periferica di tutti i gradi sono stati neuropatia sensoriale periferica (23%), neuropatia periferica (5%), parestesia (4%), neuropatia sensitivo-motoria periferica (3%) e debolezza muscolare (3%).

Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento della neuropatia periferica di qualsiasi grado è stato di 2,4 mesi (intervallo: da 0 a 11,3). Tra i pazienti che hanno manifestato neuropatia periferica, il 18% ha mostrato una completa risoluzione e il 21% un miglioramento parziale all'ultimo follow-up. Tra i pazienti con neuropatia periferica in corso all'ultimo follow-up, il 45% dei pazienti manifestava un Grado 1 massimo, il 27% un Grado 2 massimo e il 10% un Grado 3 massimo. Per i pazienti in cui gli eventi si sono risolti, il tempo mediano per la risoluzione è stato di 0,72 mesi (intervallo: da 0 a 20,7) (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse cutanee severe

Si sono manifestate reazioni avverse cutanee severe nell'1,6% dei 425 pazienti con cancro della cervice trattati con tisotumab vedotin negli studi clinici, tra cui eritema multiforme (0,7%), dermatite

bollosa (0,5%) e SJS (0,5%). Si sono manifestate reazioni avverse cutanee severe di Grado ≥ 3 nello 0,5% dei pazienti, 1 delle quali ha avuto esito fatale.

Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento di reazioni avverse cutanee severe è stato di 0,2 mesi (intervallo: da 0,1 a 0,9). Tra i pazienti che hanno manifestato reazioni avverse cutanee severe, il 43% ha mostrato una completa risoluzione all'ultimo follow-up. Per i pazienti in cui gli eventi si sono risolti, il tempo mediano per la risoluzione è stato di 0,79 mesi (intervallo: da 0,5 a 2,3).

Reazioni avverse gastrointestinali

Nausea, diarrea, stipsi, dolore addominale e vomito sono stati i disturbi gastrointestinali di tutti i gradi più comuni riportati nei 425 pazienti con cancro della cervice trattati con tisotumab vedotin. La nausea si è verificata nel 37% dei pazienti ed è stata di Grado ≥ 3 nell'1% dei pazienti. La diarrea si è verificata nel 25% dei pazienti ed è stata di Grado ≥ 3 nel 2% dei pazienti. La stipsi si è verificata nel 24% dei pazienti ed è stata di Grado ≥ 3 nell'1% dei pazienti. Il dolore addominale si è verificato nel 22% dei pazienti ed è stato di Grado ≥ 3 nel 3% dei pazienti. Il vomito si è verificato nel 20% dei pazienti ed è stato di Grado ≥ 3 nel 2% dei pazienti.

Popolazioni speciali

Anziani

Tra i 425 pazienti con cancro della cervice trattati con tisotumab vedotin nell'ambito degli studi clinici, 60 (14%) avevano un'età ≥ 65 anni. Si sono manifestate reazioni avverse di Grado ≥ 3 nel 60% dei pazienti di età ≥ 65 anni e nel 55% dei pazienti di età < 65 anni. Si sono manifestate reazioni avverse gravi nel 35% dei pazienti di età ≥ 65 anni e nel 38% dei pazienti di età < 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio con tisotumab vedotin. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato per rilevare eventuali reazioni avverse e deve essere somministrato un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX23

Meccanismo d'azione

Tisotumab vedotin è un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) diretto al fattore tissutale (TF), una proteina di superficie cellulare espressa a livelli elevati su una varietà di tumori solidi rispetto al tessuto normale. La molecola piccola, MMAE, è un agente disgregante dei microtubuli, legato all'anticorpo tramite un legante scindibile con proteasi. Tisotumab vedotin si lega alle cellule tumorali che esprimono TF, il complesso ADC-TF viene internalizzato e il rilascio locale della MMAE avviene per scissione proteolitica. La MMAE interrompe la rete di microtubuli delle cellule che si dividono attivamente, provocando l'arresto del ciclo cellulare e la morte cellulare per apoptosi.

Con tisotumab e/o tisotumab vedotin sono state dimostrate *in vitro* la citotossicità diretta nelle cellule che esprimono TF, la citotossicità bystander, la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente e la morte cellulare immunogenica.

Immunogenicità

Gli anticorpi anti-farmaco (ADA) sono stati rilevati comunemente (5% negli studi clinici). Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto dell'ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza; tuttavia, i dati sono ancora limitati.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di tisotumab vedotin (2 mg/kg ogni 3 settimane) sull'intervallo QTc è stato valutato in 153 pazienti. Alla dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane, tisotumab vedotin non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul prolungamento del QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Cancro della cervice

SGNTV-003

L'efficacia di tisotumab vedotin è stata valutata in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico e in aperto (SGNTV-003) su 502 pazienti con cancro della cervice recidivato o metastatico che avevano ricevuto uno o due precedenti regimi di terapia sistemica che includevano una doppietta di chemioterapia (erano ammessi i pazienti senza precedente esposizione al platino) con o senza bevacizumab e un agente anti-PD-1/PD-L1 se idoneo e disponibile. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere tisotumab vedotin 2 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane o la chemioterapia scelta dallo sperimentatore (topotecan, vinorelbina, gemcitabina, irinotecan o pemetrexed) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'ECOG performance status (0 vs 1), alla precedente somministrazione di bevacizumab (sì vs no), alla Regione (USA, UE, altro) e alla precedente somministrazione di anti-PD-1 o anti-PD-L1 (sì vs no). Le valutazioni della risposta tumorale sono state eseguite ogni 6 settimane per le prime 30 settimane e successivamente ogni 12 settimane.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se presentavano istologie neuroendocrine, linfoidi o sarcomatoidi primarie, malattia attiva della superficie oculare clinicamente significativa, qualsiasi precedente episodio di congiuntivite cicatriziale o SJS oculare, neuropatia periferica di Grado ≥ 2 , problemi o rischi di sanguinamento clinicamente significativi, inclusi difetti noti della coagulazione, emorragia alveolare diffusa da vasculite e diatesi emorragica nota o problemi o rischi cardiovascolari significativi.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari chiave erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata, valutati dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1.

Dei 502 pazienti randomizzati, l'età mediana era 50 anni (intervallo: da 26 a 80); il 49% dei pazienti erano bianchi, il 36% erano asiatici e il 2% erano neri. Il 17% dei pazienti aveva un'età ≥ 65 anni. Il 20% dei pazienti era ispanico o latino. Il 63% dei pazienti presentava un carcinoma a cellule squamose, il 32% un adenocarcinoma e il 5% un'istologia adenosquamosa. Il performance status secondo l'ECOG era 0 (54%) o 1 (46%). Il 61% dei pazienti aveva ricevuto 1 precedente linea di terapia sistemica, mentre il 38% ne aveva ricevute 2. Sei pazienti (1,2%) non avevano ricevuto e 496 pazienti (99%) avevano ricevuto in precedenza un trattamento chemioterapico contenente platino nel contesto di recidiva o metastasi. Il 64% dei pazienti aveva ricevuto bevacizumab e il 27% aveva ricevuto un anti-PD-1 o un anti-PD-L1 come parte della precedente terapia sistemica.

Con una durata mediana del follow-up di 10,8 mesi (IC al 95%: da 10,3 a 11,6), SGNTV-003 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS, della PFS e dell'ORR nei pazienti

trattati con tisotumab vedotin rispetto alla chemioterapia. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 4 e nelle Figure 1 e 2.

Tabella 4. Risultati di efficacia in SGNTV-003

Endpoint	Tisotumab vedotin N = 253	Chemioterapia N = 249
Sopravvivenza globale		
Numero (%) di pazienti con eventi	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediana in mesi (IC al 95%)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,70 (0,54; 0,89)	
Valore p a due code	0,0038 ¹	
Sopravvivenza libera da progressione²		
Numero (%) di pazienti con eventi	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediana in mesi (IC al 95%)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,67 (0,54; 0,82)	
Valore p a due code	< 0,0001 ³	
Tasso di risposta obiettiva confermato (CR + PR)²		
ORR (%) (IC 95%)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Durata della risposta⁴		
Mediana in mesi (IC al 95%)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NR)

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; NR = non raggiunto; ORR = tasso di risposta obiettiva; PR = risposta parziale.

¹La soglia per la significatività statistica è 0,0226 (a due code).

²Valutato in base alla valutazione dello sperimentatore mediante i criteri RECIST v1.1.

³La soglia per la significatività statistica è 0,0453 (a due code).

⁴Sulla base dei pazienti con una migliore risposta oggettiva come risposta completa o parziale confermata (n=45 per tisotumab vedotin, n=13 per chemioterapia).

Figura 1. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza globale

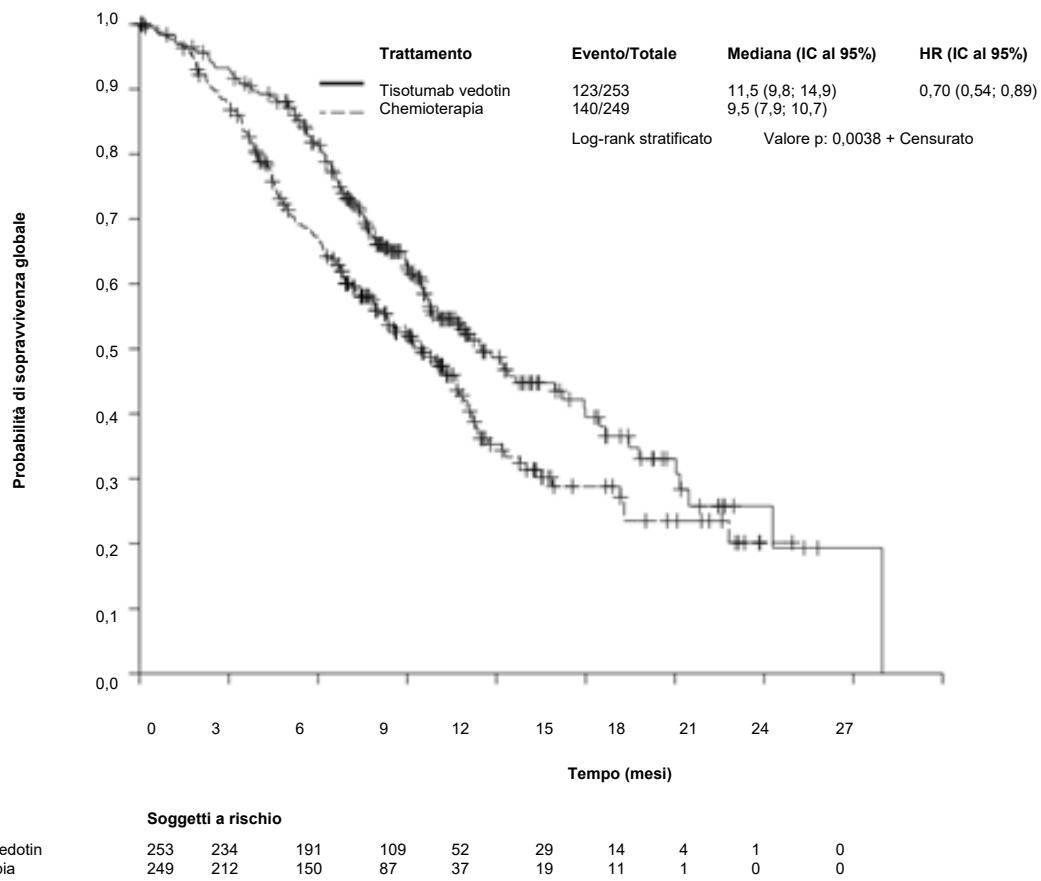
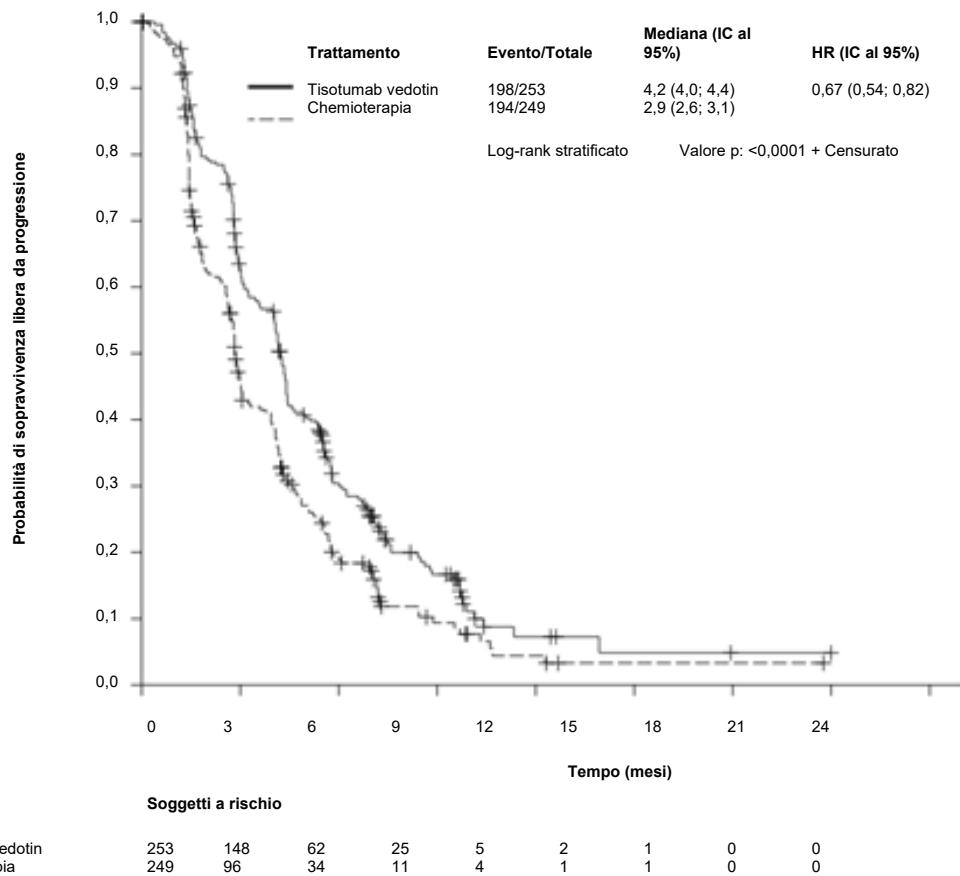


Figura 2. Curva di Kaplan Meier della sopravvivenza libera da progressione



I risultati di efficacia per OS e PFS sono stati generalmente coerenti nei sottogruppi di pazienti predefiniti.

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Tivdak in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per cancro della cervice (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Sulla base dell’analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione centrale di tisotumab vedotin è stato stimato in 3,10 L.

In vitro, il legame della MMAE alle proteine plasmatiche umane variava dal 68 all’82%.

Biotrasformazione

Il catabolismo di tisotumab vedotin non è stato studiato negli esseri umani; tuttavia, si prevede che subisca un catabolismo in piccoli peptidi, aminoacidi, MMAE non coniugata e metaboliti correlati a MMAE non coniugata. Tisotumab vedotin rilascia MMAE tramite scissione proteolitica e la MMAE viene metabolizzata principalmente dal CYP3A4 *in vitro*. I dati in vivo sugli animali e sull’uomo suggeriscono che solo una piccola frazione della MMAE rilasciata da tisotumab vedotin viene metabolizzata. I livelli dei metaboliti della MMAE non sono stati misurati nel plasma umano.

Eliminazione

Sulla base dell’analisi farmacocinetica di popolazione, l’emivita terminale mediana di tisotumab vedotin è di circa 4,04 giorni e l’emivita terminale della MMAE è di circa 2,56 giorni. La clearance lineare di tisotumab vedotin è stata stimata in 1,42 L/die e, in seguito a una dose di 2 mg/kg, si è stimato che circa il 60% della dose venga eliminato tramite clearance lineare (CL). Si stima che la clearance della MMAE non coniugata sia di 42,8 L/giorno. L’eliminazione della MMAE sembra essere limitata dalla velocità di rilascio da parte di tisotumab vedotin.

Escrezione

L’escrezione di tisotumab vedotin non è completamente caratterizzata. Dopo una dose singola di un altro ADC contenente MMAE, il 17% della MMAE totale somministrata è stato recuperato nelle feci e il 6% nelle urine in un periodo di 1 settimana, principalmente come farmaco immodificato. È previsto un profilo di escrezione simile della MMAE dopo la somministrazione di tisotumab vedotin.

Popolazioni specifiche

Anziani

Sulla base dell’analisi farmacocinetica di popolazione, l’età (da 21 a 81 anni) non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di tisotumab vedotin.

Genere

Sulla base dell’analisi farmacocinetica di popolazione, il genere non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di tisotumab vedotin.

Compromissione renale

Sulla base dell’analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle esposizioni di tisotumab vedotin e MMAE nei pazienti con

compromissione renale lieve (clearance della creatinina; CrCL > 60-90 mL/min, n=142) o moderata (CrCL 30-60 mL/min, n=42) rispetto ai pazienti con una funzione renale normale. Non è noto l'effetto della compromissione renale severa o della nefropatia allo stadio terminale con o senza dialisi sulla farmacocinetica di tisotumab vedotin e della MMAE non coniugata.

Compromissione epatica

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'esposizione a tisotumab vedotin nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi AST, o bilirubina totale \leq ULN e AST > ULN, n=58) rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale, mentre le esposizioni alla MMAE erano più elevate del 37% nella compromissione epatica lieve rispetto a quelle nella funzionalità epatica normale. Non è noto l'effetto della compromissione epatica moderata o severa o del trapianto di fegato sulla farmacocinetica di tisotumab vedotin o della MMAE non coniugata.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

In un'analisi esposizione-risposta a 2 mg/kg ogni 3 settimane, un'esposizione maggiore a tisotumab vedotin è stata associata a una maggiore incidenza di alcune reazioni avverse (ad esempio, reazioni avverse oculari di Grado ≥ 2) e un'esposizione minore è stata associata a una minore efficacia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute con tisotumab vedotin a circa 2,3-4,3 volte l'area sotto la curva (AUC) nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Sono state osservate lesioni cutanee in uno studio a dosi ripetute di ≥ 3 mg/kg sulle scimmie (13 settimane). Dopo un periodo di recupero di 6 settimane, le alterazioni cutanee si sono dimostrate completamente reversibili. Sia nei ratti sia nelle scimmie cynomolgus, la somministrazione di MMAE e tisotumab vedotin (solo nelle scimmie con dosi ≥ 3 mg/kg) ha causato una tossicità reversibile del midollo osseo e relativi effetti sulle cellule del sangue periferico. Sono stati osservati occhi e congiuntiva arrossati o gonfi (con o senza secrezioni) e/o congiuntivite in seguito al trattamento con tisotumab vedotin nelle scimmie con dosi di 5 mg/kg (13 settimane). Queste risultanze si sono risolte dopo un periodo di recupero di 6 settimane.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità sugli animali con tisotumab vedotin o MMAE.

Genotossicità

L'MMAE è risultato positivo alla genotossicità nello studio *in vivo* sui micronuclei del midollo osseo dei ratti attraverso un meccanismo aneugenico.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi dedicati sulla fertilità negli animali con tisotumab vedotin o MMAE. Tuttavia, i risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute indicano la possibilità che tisotumab vedotin comprometta la fertilità maschile e femminile.

I risultati di uno studio di tossicità a dosi ripetute di 13 settimane su scimmie cynomolgus a cui è stato somministrato tisotumab vedotin hanno dimostrato atrofia dei tubuli seminiferi dei testicoli e assenza di sperma, riduzione del contenuto di sperma e vacuolizzazione epiteliale negli epididimi. Le modifiche sono state associate a una riduzione delle dimensioni dei testicoli e sono state osservate conta spermatica e motilità degli spermatozoi ridotte o totalmente assenti a dosi di 1, 3 e 5 mg/kg corrispondenti a circa 0,5-4 volte l'esposizione sistemica umana (sulla base dell'AUC) alla dose clinicamente raccomandata. Sono stati riscontrati un recupero parziale delle risultanze relative a

testicoli ed epididimi a 3 e 5 mg/kg e un recupero completo a 1 mg/kg dopo un periodo di 6 settimane post-dose.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute di altri ADC contenenti MMAE sono stati osservati effetti ovarici. È stata osservata una diminuzione da lieve a moderata, oppure assenza di, follicoli ovarici secondari e terziari in giovani femmine di scimmia cynomolgus a dosi ≥ 3 mg/kg settimanali per 4 settimane. Questi effetti hanno mostrato evidenza di recupero 6 settimane dopo la fine della somministrazione e non sono state osservate alterazioni nei follicoli primordiali.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con tisotumab vedotin per valutarne l'effetto sulla riproduzione e sullo sviluppo fetale. Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati degli studi negli animali, tisotumab vedotin può provocare danni embrio-fetali quando somministrato a una donna in gravidanza. La somministrazione endovenosa di MMAE a ratti gravidi durante l'organogenesi (giorni di gestazione 6 e 13) ha determinato un aumento di riassorbimenti totali, perdita post-impianto, parto prematuro, perdita di feti vitali e tossicità embrio-fetale teratogena a una dose di 0,2 mg/kg (circa 0,5 volte l'AUC umana alla dose raccomandata).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
D-mannitolo

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

5 anni

Soluzione ricostituita nel flaconcino

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o fino a 8 ore a una temperatura compresa tra 9 °C e 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Soluzione diluita nella sacca per infusione

La stabilità chimica e fisica della soluzione diluita in uso è stata dimostrata per le durate elencate nella Tabella 5.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione diluita ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Tabella 5: Condizioni di conservazione in refrigerazione della soluzione diluita di Tivdak

Solvente utilizzato per preparare la soluzione per infusione	Condizioni di conservazione della soluzione diluita di Tivdak (incluso il tempo di infusione)
Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	Fino a 18 ore a 2 °C-8 °C
Soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)	Fino a 24 ore a 2 °C-8 °C
Soluzione iniettabile di Ringer lattato	Fino a 12 ore a 2 °C-8 °C

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I da 10 mL con tappo grigio in gomma butilica, chiusura e coperchio, sigillo da 20 mm con capsula di chiusura in alluminio color argento e disco rosso scuro. Ogni scatola contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione in flaconcino monodose

1. Seguire le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali citotossici.
2. Utilizzare tecniche asettiche appropriate per la ricostituzione e la preparazione delle soluzioni da somministrare.
3. Calcolare la dose raccomandata in base al peso corporeo effettivo del paziente per determinare il numero di flaconcini necessari.
4. Ricostituire ogni flaconcino da 40 mg con 4 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, ottenendo 10 mg/mL di Tivdak.
5. Ruotare lentamente ciascun flaconcino fino a quando il contenuto non si sarà completamente sciolto. Lasciar depositare il/i flaconcino/i ricostituito/i. Non agitare il flaconcino. Non esporre alla luce solare diretta.
6. I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per rilevare eventuali particelle o alterazione del colore, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo consentano. La soluzione ricostituita deve essere limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro e priva di particelle visibili. Smaltire i flaconcini che presentano particelle visibili o alterazione del colore.
7. In base alla dose calcolata, la soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i deve essere aggiunta immediatamente alla sacca per infusione. Questo prodotto non contiene conservanti. Se non utilizzati immediatamente, i flaconcini ricostituiti possono essere conservati fino a 24 ore in frigorifero a 2 °C-8 °C o a temperatura ambiente (9 °C-25 °C) fino a un massimo di 8 ore prima della diluizione. Non congelare. Trascorso il periodo di conservazione raccomandato, smaltire i flaconcini inutilizzati contenenti la soluzione ricostituita.

Diluizione nella sacca per infusione

8. Prelevare la dose calcolata di soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i e trasferirla in una sacca per infusione.
9. Diluire Tivdak con uno dei seguenti: soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%), sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o Ringer lattato. La dimensione della sacca per infusione deve consentire una quantità di diluente sufficiente per raggiungere una concentrazione finale compresa tra 0,7 mg/mL e 2,4 mg/mL di Tivdak.
10. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca. Non esporre alla luce solare diretta.

11. Prima dell'uso, ispezionare visivamente la sacca per infusione per escludere la presenza di particelle o alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro e priva di particelle visibili. Non utilizzare la sacca per infusione se si osserva la presenza di particelle o alterazione del colore.
12. Eliminare eventuali residui di prodotto rimasti nei flaconcini monodose.

Somministrazione

13. Confermare la somministrazione di colliri steroidei e vasocostrittori (vedere paragrafo 4.2).
14. Dopo la somministrazione del collirio vasocostrittore, applicare impacchi freddi sugli occhi, lasciandoli in posizione durante l'infusione e fino a 30 minuti dopo il suo completamento. Cambiare gli impacchi freddi secondo necessità durante l'infusione per garantire che la zona degli occhi rimanga fredda (vedere paragrafo 4.2).
15. Somministrare immediatamente l'infusione nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa dotata di un filtro in linea da 0,2 µm.
16. Se l'infusione non viene somministrata immediatamente, conservare la soluzione diluita di Tivdak in frigorifero come specificato nella Tabella 5 (vedere paragrafo 6.3). Se i tempi di conservazione superano questi limiti, gettare la soluzione. Non congelare. Dopo aver rimosso la soluzione dal frigorifero, completare la somministrazione della soluzione per infusione diluita di Tivdak entro 4 ore (incluso il tempo necessario per l'infusione).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1911/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 marzo 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO IN CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tivdak 40 mg, polvere per concentrato per soluzione per infusione
tisotumab vedotin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 40 mg di tisotumab vedotin. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tisotumab vedotin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: D-mannitolo, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa dopo ricostituzione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico: maneggiare con cautela.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1911/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tivdak 40 mg, polvere per concentrato per soluzione per infusione
tisotumab vedotin
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tivdak 40 mg, polvere per concentrato per soluzione per infusione tisotumab vedotin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tivdak e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tivdak
3. Come viene somministrato Tivdak
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tivdak
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tivdak e a cosa serve

Tivdak è un farmaco antitumorale che contiene il principio attivo tisotumab vedotin.

È usato negli adulti per trattare il cancro della cervice. Le persone assumono Tivdak quando il cancro si è ripresentato o si è diffuso dopo un precedente trattamento antitumorale.

Il principio attivo di Tivdak è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina concepita per riconoscere e legarsi a un bersaglio specifico) legato alla MMAE, una sostanza destinata a uccidere le cellule tumorali. L'anticorpo monoclonale si lega a una proteina chiamata fattore tissutale, che si trova a livelli elevati sulla superficie di molti tipi di cellule tumorali e rilascia MMAE all'interno di tali cellule. Una volta all'interno delle cellule tumorali, la MMAE uccide le cellule tumorali interferendo con la loro capacità di dividersi e crescere. Tivdak stimola inoltre il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) ad attaccare le cellule tumorali e si prevede che queste azioni combinate rallentino la progressione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tivdak

Non deve ricevere Tivdak

- se è allergica a tisotumab vedotin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

Prima di ricevere Tivdak, informi l'operatore sanitario di tutte le sue condizioni mediche, tra cui se:

- ha una storia di problemi alla vista o agli occhi
- ha neuropatia periferica (danno ai nervi, che causa intorpidimento o formicolio alle mani o ai piedi)

- ha problemi al fegato

Avvertenze e precauzioni

Problemi agli occhi

Tivdak può causare problemi agli occhi, tra cui secchezza oculare, prurito agli occhi, sensazione di avere qualcosa nell'occhio, arrossamento degli occhi, dolore agli occhi, lacrimazione eccessiva, difficoltà ad aprire l'occhio, secrezione di croste intorno all'occhio, irritazione agli occhi, sensazione di bruciore o pizzicore agli occhi, diminuzione della vista o sensibilità anomala alla luce.

Prima di iniziare ad assumere Tivdak, verrà indirizzato a un oculista per un esame della vista. Prima che le venga somministrata ogni infusione (flebo), il medico le controllerà gli occhi e le chiederà se presenta segni o sintomi di problemi agli occhi. In caso manifesti nuovi segni e sintomi di problemi agli occhi o di peggioramento di quelli esistenti, potrebbe essere indirizzato a un oculista. Se ha problemi agli occhi, il medico potrebbe sospendere il trattamento o ridurre la dose finché i segni o i sintomi non migliorano. Se il problema agli occhi peggiora, il medico potrebbe interrompere il trattamento.

Prima di iniziare il trattamento con Tivdak, il medico le prescriverà 3 diversi tipi di collirio.

Porti con sé i colliri ogni volta che le viene somministrato Tivdak e li usi come indicato dal medico per ridurre il rischio di problemi agli occhi:

- deve usare 1 goccia di steroide in ogni occhio 3 volte al giorno iniziando 1 giorno prima di ogni infusione e continuare come prescritto fino a 3 giorni dopo ogni infusione
- deve usare colliri vasocostrittori in ogni occhio subito prima di ogni infusione
- deve usare colliri lubrificanti più volte al giorno per tutta la durata del trattamento e per 30 giorni dopo l'ultima dose di Tivdak

Prima dell'infusione le saranno applicati impacchi freddi sugli occhi, che rimarranno in posizione durante l'infusione e per 30 minuti dopo la sua conclusione.

Non indossi lenti a contatto durante il trattamento con Tivdak, a meno che non le sia stato consigliato dal medico.

Problemi ai nervi

Tivdak può causare problemi ai nervi (neuropatia), come intorpidimento, formicolio o sensazione di bruciore alle mani o ai piedi oppure debolezza muscolare. Informi immediatamente il medico se avverte sintomi di problemi ai nervi. Se ciò dovesse verificarsi, il medico potrebbe sospendere il trattamento o ridurre la dose fino al miglioramento dei sintomi. Se i sintomi peggiorano, il medico potrebbe interrompere il trattamento.

Problemi della pelle

Tivdak può causare gravi problemi alla pelle come ad esempio sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (formazione di chiazze rosse sulla pelle) e dermatite bollosa (eruzione cutanea con vescicole). Segni e sintomi includono un'eruzione cutanea che ha l'aspetto di anelli (lesioni a bersaglio), vesciche o desquamazione della pelle, piaghe o ulcere dolorose a livello di bocca, nel naso, nella gola o nella zona genitale, febbre o sintomi simil-influenzali oppure linfonodi ingrossati. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi di gravi reazioni cutanee. Il medico potrebbe sospendere il trattamento finché non determina la causa di questi sintomi. Se la reazione cutanea peggiora e viene confermata, il medico potrebbe interrompere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Tivdak

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo medicinali per le infezioni micotiche (ad esempio, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo) o infezioni virali (ad esempio boceprevir, cobicistat, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir), poiché possono aumentare la quantità di Tivdak nel sangue. Se normalmente prende questi medicinali, il medico potrebbe cambiarli e prescriverle un medicinale diverso durante il trattamento.

Informi il medico se sta assumendo medicinali per le infezioni batteriche (ad esempio, claritromicina, telitromicina, rifampicina), poiché possono aumentare o ridurre la quantità di Tivdak nel sangue. Se normalmente prende questi medicinali, il medico potrebbe cambiarli e prescriverle un medicinale diverso durante il trattamento.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di iniziare questo medicinale.

Tivdak potrebbe danneggiare il feto. Non deve assumere questo medicinale in caso di gravidanza.

Se è una donna che assume Tivdak ed è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo (controllo delle nascite) efficace durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento con questo medicinale. Se è un uomo che assume Tivdak e la sua partner è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo la fine del trattamento. Chieda al medico quali sono i metodi di contraccezione adatti a lei.

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno e possa danneggiare il bambino. Non allatti durante il trattamento e per almeno 3 settimane dopo l'interruzione di Tivdak.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi e non utilizzi macchinari se non si sente bene durante il trattamento.

3. Come viene somministrato Tivdak

Riceverà Tivdak in ospedale o in ambulatorio, sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di tali trattamenti.

Quanto Tivdak riceverà

La dose raccomandata di questo medicinale è di 2 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo (fino a un massimo di 200 mg per i pazienti ≥ 100 kg) somministrati una volta ogni 3 settimane. Il medico deciderà quanti trattamenti saranno necessari.

Come riceverà Tivdak

Tivdak le verrà somministrato tramite un'infusione (flebo) in una vena della durata di 30 minuti. Se si verificano effetti indesiderati, il medico può ridurre la dose oppure interrompere

temporaneamente o definitivamente il trattamento con Tivdak. Durante l'infusione e per 30 minuti dopo il suo completamento, le verranno applicati impacchi freddi sugli occhi.

Se dimentica una dose di Tivdak

È molto importante che lei rispetti tutti gli appuntamenti per ricevere Tivdak. Se salta un appuntamento, contatti il medico il prima possibile per programmare la dose successiva.

Se interrompe l'assunzione di Tivdak

Non interrompa il trattamento con Tivdak, a meno che non ne abbia parlato con il medico. L'interruzione del trattamento potrebbe bloccare l'effetto del medicinale.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni possibili effetti indesiderati potrebbero essere gravi:

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi seguenti.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Infiammazione della sottile membrana che ricopre la parte anteriore dell'occhio (congiuntivite) o dello strato trasparente che ricopre la pupilla e l'iride (cheratite).
- Problemi ai nervi. Informi immediatamente il medico se avverte intorpidimento, formicolio o sensazione di bruciore alle mani o ai piedi oppure debolezza muscolare.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Danno o ulcerazione dello strato trasparente che ricopre la pupilla e l'iride (cheratite puntata, cheratite ulcerosa) o della sottile membrana che ricopre la parte anteriore dell'occhio (ulcera congiuntivale).
- Rotazione verso l'interno della palpebra (entropion).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Reazioni cutanee gravi. Questo medicinale può causare reazioni cutanee come ad esempio la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (formazione di chiazze rosse sulla pelle) e dermatite bollosa (eruzione cutanea con vescicole). Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi di una reazione cutanea grave: reazioni cutanee simili ad anelli (lesioni a bersaglio), eruzione cutanea o prurito che continuano a peggiorare, vesciche o desquamazione della pelle, piaghe o ulcere dolorose a livello di bocca, naso, gola o area genitale, febbre o sintomi simil-influenzali o linfonodi ingrossati.
- Cicatrizzazione o alterazioni dello strato trasparente che ricopre la pupilla e l'iride (cicatrice corneale, degenerazione corneale) o della sottile membrana che ricopre la parte anteriore dell'occhio (cicatrice congiuntivale).
- Infiammazione dell'occhio che provoca l'adesione della palpebra al bulbo oculare (simblefaron).

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Sensazione di star male (nausea)
- Sanguinamento nasale (epistassi)
- Perdita di capelli (alopecia)
- Conta dei globuli rossi bassa (anemia)
- Diarrea
- Costipazione
- Appetito ridotto
- Stanchezza (affaticamento)
- Dolore alla pancia (addominale)
- Eruzione cutanea
- Occhio secco
- Vomito
- Febbre (piressia)
- Mancanza di energia (astenia)
- Pelle secca o pruriginosa (prurito)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Irritazione oculare
- Conta leucocitaria bassa (neutropenia)
- Infiammazione della palpebra (blefarite) o delle ghiandole palpebrali (meibomite)
- Occhio pruriginoso (prurito oculare)
- Arrossamento dell'occhio (iperemia oculare) o della sottile membrana che ricopre la parte anteriore dell'occhio (iperemia congiuntivale)
- Infiammazione del tessuto tra la parte interna della palpebra e la parte bianca dell'occhio (episclerite)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Danno, irritazione, opacità o assottigliamento dello strato trasparente che ricopre la pupilla e l'iride (erosione della cornea, colorazione vitale della cornea presente, cheratopatia, irritazione della cornea, opacità corneale, assottigliamento della cornea)
- Ciglia che crescono verso l'interno dell'occhio (trichiasi)
- Febbre con conta leucocitaria bassa (neutropenia febbrale)
- Danno, tumefazione o infiammazione della sottile membrana che ricopre la parte anteriore dell'occhio (disturbo della congiuntiva, erosione della congiuntiva, abrasione della congiuntiva, edema della congiuntiva, congiuntivite non infettiva)
- Tumefazione, arrossamento o formazione di croste sulla palpebra (edema delle palpebre, tumefazione della palpebra, eritema della palpebra, croste del margine palpebrale)
- Caduta delle ciglia (madarosi)
- Disfunzione delle ghiandole della palpebra (disfunzione delle ghiandole di Meibomio)
- Tumefazione attorno all'occhio (edema periorbitale)
- Nodulo sulla palpebra (calazio)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato all'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tivdak

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Non conservare la parte inutilizzata della soluzione per infusione per riutilizzarla. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tivdak

- Il principio attivo è tisotumab vedotin
- Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 40 mg di tisotumab vedotin.
- Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di tisotumab vedotin.

Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio e D-mannitolo.

Descrizione dell'aspetto di Tivdak e contenuto della confezione

Tivdak polvere per concentrato per soluzione per infusione è una polvere o un liofilizzato di colore da bianco a biancastro.

Tivdak viene fornito in una scatola contenente 1 flaconcino di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Ricostituzione in flaconcino monodoso

1. Seguire le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali citotossici.
2. Utilizzare tecniche asettiche appropriate per la ricostituzione e la preparazione delle soluzioni da somministrare.
3. Calcolare la dose raccomandata in base al peso corporeo effettivo del paziente per determinare il numero di flaconcini necessari.
4. Ricostituire ogni flaconcino da 40 mg con 4 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, ottenendo 10 mg/mL di Tivdak.
5. Ruotare lentamente ciascun flaconcino fino a quando il contenuto non si sarà completamente sciolto. Lasciar depositare il/i flaconcino/i ricostituito/i. Non agitare il flaconcino. Non esporre alla luce solare diretta.
6. I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per rilevare eventuali particelle o alterazione del colore, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo consentano. La soluzione ricostituita deve essere limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro e priva di particelle visibili. Smaltire i flaconcini che presentano particelle visibili o alterazione del colore.
7. In base alla dose calcolata, la soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i deve essere aggiunta immediatamente alla sacca per infusione. Questo prodotto non contiene conservanti. Se non utilizzati immediatamente, i flaconcini ricostituiti possono essere conservati fino a 24 ore in frigorifero a 2 °C-8 °C o a temperatura ambiente (9 °C-25 °C) fino a un massimo di 8 ore prima della diluizione. Non congelare. Trascorso il periodo di conservazione raccomandato, smaltire i flaconcini inutilizzati contenenti la soluzione ricostituita.

Diluizione nella sacca per infusione

8. Prelevare la dose calcolata di soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i e trasferirla in una sacca per infusione.
9. Diluire Tivdak con uno dei seguenti: soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%), sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o Ringer lattato. La dimensione della sacca per infusione deve consentire una quantità di diluente sufficiente per raggiungere una concentrazione finale compresa tra 0,7 mg/mL e 2,4 mg/mL di Tivdak.
10. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la sacca. Non esporre alla luce solare diretta.
11. Prima dell'uso, ispezionare visivamente la sacca per infusione per escludere la presenza di particelle o alterazione del colore. La soluzione ricostituita deve essere limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo-brunastro e priva di particelle visibili. Non utilizzare la sacca per infusione se si osserva la presenza di particelle o alterazione del colore.
12. Eliminare eventuali residui di prodotto rimasti nei flaconcini monodoso.

Somministrazione

13. Confermare la somministrazione di colliri steroidei e vasocostrittori (vedere paragrafo 4.2).
14. Dopo la somministrazione del collirio vasocostrittore, applicare impacchi freddi sugli occhi, lasciandoli in posizione durante l'infusione e fino a 30 minuti dopo il suo completamento. Cambiare gli impacchi freddi secondo necessità durante l'infusione per garantire che la zona degli occhi rimanga fredda (vedere paragrafo 4.2).
15. Somministrare immediatamente l'infusione nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa dotata di un filtro in linea da 0,2 µm.
16. Se l'infusione non viene somministrata immediatamente, conservare la soluzione diluita di Tivdak in frigorifero come specificato nella Tabella 1. Se i tempi di conservazione superano questi limiti, gettare la soluzione. Non congelare. Dopo aver rimosso la soluzione dal frigorifero, completare la somministrazione della soluzione per infusione diluita di Tivdak entro 4 ore (incluso il tempo necessario per l'infusione).

Tabella 1: Condizioni di conservazione in refrigerazione della soluzione diluita di Tivdak

Solvente utilizzato per preparare la soluzione per infusione	Condizioni di conservazione della soluzione diluita di Tivdak (incluso il tempo di infusione)
Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	Fino a 18 ore a 2 °C-8 °C
Soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)	Fino a 24 ore a 2 °C-8 °C
Soluzione iniettabile di Ringer lattato	Fino a 12 ore a 2 °C-8 °C

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.