

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tivdak 40 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 40 mg tisotumab vedotin.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg ta' tisotumab vedotin.

Tisotumab vedotin huwa magħmul minn antikorp IgG1-kappa kompletament uman ikkonjugat ma' monomethyl auristatin E (MMAE) permezz ta' vc (valine citrulline) *linker* li jista' jinqasam minn protease (protease-cleavable vc linker).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Kejk jew trab lijofilizzat abjad għal kważi abjad.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tivdak bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer ċervikali rikorrenti jew metastatiku bi progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija sistemika (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Tivdak għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer. Qabel l-ewwel infużjoni u kif indikat klinikament, professjonist tal-kura tal-ġhajnejn għandu jwettaq eżami oftalmiku, inkluż eżami tal-akutezza tal-vista u eżami bil-lampa tal-ferq (*slit lamp*) (ara "Kura tal-ġhajnejn" fl-aħħar ta' din is-sezzjoni u fis-sezzjoni 4.4).

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Tivdak hija 2 mg/kg (sa massimu ta' 200 mg għal pazjenti ta'  $\geq 100$  kg) kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

#### Modifikazzjonijiet fid-doża

L-iskeda rakkomandata għat-tnaqqis tad-doża ta' Tivdak hija pprovduta fit-Tabella 1. Tivdak għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw doża ta' 0.9 mg/kg.

**Tabella 1: Skeda ghat-tnaqqis tad-doża**

|                           | <b>Livell tad-doża</b>            |
|---------------------------|-----------------------------------|
| Doża tal-bidu             | 2 mg/kg (sa massimu ta' 200 mg)   |
| L-ewwel tnaqqis fid-doża  | 1.3 mg/kg (sa massimu ta' 130 mg) |
| It-tieni tnaqqis fid-doża | 0.9 mg/kg (sa massimu ta' 90 mg)  |

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti fit-Tabella 2. Il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand professjonist tal-kura tal-ġhajnejn kemm jista' jkun malajr għal valutazzjoni ta' sintomi okulari ġodda jew li jmorru għall-aġar (ara sezzjoni 4.4).

**Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża**

| <b>Reazzjoni avversa</b>                                | <b>Severità*</b> | <b>Okkorrenza</b>             | <b>Modifikazzjoni fid-doża</b>                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Keratite                                                | Grad 1           | Kwalunkwe                     | Stenna sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament bl-istess doża.                                                                                                            |
|                                                         | Grad 2           | L-ewwel okkorrenza            | Stenna sakemm jintlaħaq Grad $\leq 1$ biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament fil-livell tad-doża aktar baxxa li jmiss.                                                                                              |
|                                                         |                  | It-tieni okkorrenza           | Stenna sakemm jintlaħaq Grad $\leq 1$ biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament fil-livell tad-doża aktar baxxa li jmiss. Jekk ma jkunx hemm riżoluzzjoni għal Grad $\leq 1$ , waqqaf b'mod permanenti.                |
|                                                         |                  | It-tielet okkorrenza          | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                                          |
|                                                         | Grad 3 jew 4     | Kwalunkwe                     | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                                          |
| Ulċerazzjoni tal-konguntiva                             | Grad 1 jew 2     | L-ewwel okkorrenza            | Stenna sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament fil-livell tad-doża aktar baxxa li jmiss.                                                                                  |
|                                                         |                  | It-tieni okkorrenza jew aktar | Stenna sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament fil-livell tad-doża aktar baxxa li jmiss.<br><br>Jekk ma jkunx hemm stabbilizzazzjoni jew titjib, waqqaf b'mod permanenti. |
|                                                         | Grad 3 jew 4     | Kwalunkwe                     | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                                          |
| Ċikatriċi fil-konguntiva jew fil-kornea jew simblefaron | Kwalunkwe grad   | Kwalunkwe                     | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                                          |
| Konguntivite u reazzjonijiet okulari oħra               | Grad 1           | Kwalunkwe                     | Stenna sakemm il-pazjent ikun klinikament stabbli biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament bl-istess doża.                                                                                                            |

| Reazzjoni avversa                                                                                           | Severità*                     | Okkorrenza                                                         | Modifikazzjoni fid-doża                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             | Grad 2                        | L-ewwel okkorrenza                                                 | Stenna sakemm jintlaħaq Grad $\leq 1$ biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament bl-istess doża.                                                                                                   |
|                                                                                                             |                               | It-tieni okkorrenza                                                | Stenna sakemm jintlaħaq Grad $\leq 1$ biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament fil-livell tad-doża aktar baxxa li jmiss. Jekk ma jkunx hemm titjib għal Grad $\leq 1$ , waqqaf b'mod permanenti. |
|                                                                                                             |                               | It-tielet okkorrenza                                               | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                             | Grad 3 jew 4                  | Kwalunkwe                                                          | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                     |
| Newropatija periferali                                                                                      | Grad 2 jew 3                  | Kwalunkwe (bidu jew aggravar ta' kondizzjoni eżistenti minn qabel) | Stenna sakemm jintlaħaq Grad $\leq 1$ biex tagħti d-doża, imbagħad erga' ibda t-trattament fil-livell tad-doża aktar baxxa li jmiss.                                                                         |
|                                                                                                             | Grad 4                        | Kwalunkwe                                                          | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                     |
| Reazzjonijiet avversa severi fil-gilda (inkluż is-sindrome Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome)) | Issuspettati (kwalunkwe grad) | Kwalunkwe                                                          | Waqqaf id-doża immedjatement u kkonsulta speċjalista biex tikkonferma d-dijanjożi.                                                                                                                           |
|                                                                                                             | Grad 3 jew 4 ikkonfermat      | Kwalunkwe                                                          | Waqqaf b'mod permanenti.                                                                                                                                                                                     |

\*It-tossicità għet ikklassifikata skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi Verżjoni 5.0 (NCI-CTCAE v5.0, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0) fejn Grad 1 huwa ħafif, Grad 2 huwa moderat, Grad 3 huwa sever, u Grad 4 huwa ta' theddida għall-ħajja

### Doži maqbużin

Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' Tivdak, din għandha tingħata mill-aktar fis possibbli. L-iskedar tal-ghoti għandu jiġi aġġustat biex jinżamm l-intervall xieraq bejn id-doži.

### Kura tal-ghajnejn

Il-pazjenti għandhom iżommu mar-rakkomandazzjonijiet li ġejjin biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet avversa okulari (ara sezzjoni 4.4).

#### *Evalwazzjoni okulari mill-fornitur tal-kura tas-saħħa inkarigat mit-trattament*

Qabel kull infużjoni, il-fornitur tal-kura tas-saħħa inkarigat mit-trattament għandu jispjazzjona għajnejn il-pazjent, inkluż il-kontroll tal-moviment normali tal-ghajnejn, u jistaqsi dwar kwalunkwe sinjal jew sintomu okulari. Il-pazjent għandu jiġi riferut għand professjonist tal-kura tal-ghajnejn għal kwalunkwe sinjal jew sintomu okulari (ara sezzjoni 4.4).

#### *Qatar topiku għall-ghajnejn li fih kortikosteroidi mingħajr preservattivi (eż., dexamethasone 0.1% 3 darbiet kuljum jew l-ekwivalenti kif ordnat mit-tabib)*

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex iqatru qatra waħda f'kull għajn 3 darbiet kuljum b'bidu gurnata qabel kull infużjoni u biex ikomplu jqatru l-qatar kif ordnat mit-tabib għal 3 ijiem wara kull infużjoni.

*Qtar topiku li jdejjjaq l-arterji u l-vini mingħajr preservattivi għall-ghajnejn (eż., brimonidine tartrate 0.2% 3 qatriet f'kull ghajn jew l-ekwivalenti kif ordnat mit-tabib)*  
Il-qtar għandu jitqattar f'kull ghajn immedjatement qabel kull infużjoni.

#### *Pads keshin*

Wara l-ghoti tal-qtar għall-ghajnejn, għandhom jiġu applikati pads li jkesshu l-ghajnejn qabel il-bidu tal-infużjoni u jintużaw matul l-infużjoni u għal 30 minuta warajha.

#### *Qtar lubrikanti topiku mingħajr preżervattiv għall-ghajnejn*

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jużaw qtar lubrikanti tal-ghajnejn diversi drabi kuljum matul it-trattament u għal 30 jum wara l-aħħar doża ta' Tivdak.

#### *Lentijiet tal-kuntatt*

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jilbsu lentijiet tal-kuntatt matul il-perjodu shih tat-terapija sakemm ma jingħatax parir mill-professjonist tal-kura tal-ghajnejn tagħhom.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti ta'  $\geq 65$  sena (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif [tneħħija tal-kreatinina (CrCL, creatinine clearance)  $> 60$ -90 mL/min], moderat (CrCL 30-60 mL/min). Tisotumab vedotin ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL 15- $< 30$  mL/min) jew marda tal-kliewi tal-aħħar stadju (CrCL  $< 15$  mL/min) (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali ta'  $> 1$  sa  $1.5 \times$  il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) u kwalunkwe aspartate aminotransferase (AST), jew bilirubina totali  $\leq$  ULN u AST  $>$  ULN, kif definiti bl-użu tal-kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal indeboliment tal-fwied). Madankollu, peress li l-esponiment huwa mistenni li jiżdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, hija rakkomandata kawtela meta jiġu ttrattati pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif. Tisotumab vedotin ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tivdak fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Tivdak huwa għal użu ġol-vini. Id-doża rakkomandata għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta. Tisotumab vedotin m'għandux jingħata bħala injezzjoni *push* jew *bolus* ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

##### Reazzjonijiet avversi okulari

Sehhew reazzjonijiet avversi okulari f'pazjenti ttrattati b'tisotumab vedotin fl-istudji kliniċi f'pazjenti b'kanċer ċervikali (ara sezzjoni 4.8). L-aktar reazzjonijiet avversi okulari komuni kienu konguntivite, għajnejn xotti, keratite u blefarite.

Qabel l-ewwel infużjoni u kif indikat klinikament, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand professjonist tal-kura tal-għajnejn għal eżami shiħ tal-għajnejn (inklużi eżami tal-akutezza tal-vista u eżami bl-lampa tal-ferq). Qabel kull infużjoni, il-fornitur tal-kura tas-saħħa inkarigat mit-trattament għandu jispjega għajnejn il-pazjent, inkluż il-kontroll tal-moviment normali tal-għajnejn, u jistaqsi dwar kwalunkwe sinjal jew sintomu okulari. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi okulari godda jew li jmorru għall-aġar u jekk ikun meħtieġ jiġu riferuti malajr kemm jista' jkun għand professjonist tal-kura tal-għajnejn. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw minnufih kwalunkwe sinjal jew sintomu okulari ġdid jew li jmur għall-aġar. Tivdak għandu jinżamm milli jingħata, titnaqqaslu d-doża, jew jitwaqqaf b'mod permanenti skont is-severità tar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom iżommu mar-rakkomandazzjonijiet fis-subsezzjoni “Kura tal-għajnejn” ta' sezzjoni 4.2 biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi okulari (ara sezzjoni 4.2).

##### Newropatija periferali

Newropatija periferali seħħet b'tisotumab vedotin, inklużi avvenimenti ta' Grad 3 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ġenerali ta' newropatija, bħal parestesija, tingiż jew sensazzjoni ta' ħruq, uġiġ newropatiku, dgħujfija fil-muskoli jew disestesija. Il-pazjenti li jesperjenzaw newropatija periferali ġdida jew li tmur għall-aġar jistgħu jkunu jeħtieġu interruzzjoni tad-doża, tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif permanenti ta' Tivdak (ara sezzjoni 4.2).

##### Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, inklużi avvenimenti ta' SJS fatali jew ta' theddida għall-ħajja, jistgħu jseħħu f'pazjenti ttrattati b'tisotumab vedotin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, li jinkludu *target lesions*, reazzjonijiet tal-ġilda li jmorru għall-aġar, infafet jew tqaxxir tal-ġilda, selhiet li jikkawżaw uġiġ fil-ħalq, fl-imnieher, fil-gerżuma, jew fiż-żona ġenitali, deni jew sintomi bħal tal-influenza, u glandoli limfatiċi minfuħin. Jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, Tivdak għandu immedjatament jinżamm milli jingħata sakemm tiġi determinata l-etjoloġija tar-reazzjoni. Hija rrakkomandata li ssir konsultazzjoni bikrija ma' speċjalista biex tkun żgurata preċiżjoni dijanjostika akbar u ġestjoni xierqa. Tivdak għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda ta' Grad 3 jew 4 ikkonfermati, inkluż SJS (ara sezzjoni 4.2).

##### Tossiċità għall-embriju u l-fetu

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu u s-sejbiet minn studji fuq l-annimali, tisotumab vedotin jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila, inkluż toossiċità għall-embriju u l-fetu u malformazzjonijiet strutturali (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Għandu jiġi vverifikat l-istat ta' tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'Tivdak. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Tivdak u għal xahrejn wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

## Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

Pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin ġew esklużi mill-istudji kliniċi: mard attiv klinikament sinifikanti tas-superfiċje okulari, kwalunkwe episodju preċedenti ta' konguntivite ċikatrika jew SJS okulari, newropatija periferali ta' Grad  $\geq 2$ , problemi jew riskji ta' ħruġ ta' demm klinikament sinifikanti jew riskji kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1). Fin-nuqqas ta' *data*, tisotumab vedotin għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'tisotumab vedotin.

### Inibituri, substrati, u indutturi ta' CYP3A4

*Studji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra*

#### Studji kliniċi

Inibituri qawwija ta' CYP3A4: ketoconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4) mogħti flimkien ma' konjugat ta' antikorp u mediċina (ADC, *antibody-drug conjugate*) ieħor li fih MMAE zied l-esponiment għall-MMAE, mingħajr l-ebda bidla fl-esponiment għall-ADC. L-użu konkometanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 ma' tisotumab vedotin x'aktarx li jirriżulta f'effetti simili fuq MMAE mhux ikkonjugat u l-ADC. Hija rakkomandata kawtela f'każ ta' trattament b'inibituri qawwija ta' CYP3A4. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi meta tisotumab vedotin jingħata fl-istess waqt ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole).

Indutturi qawwija ta' CYP3A4: rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A4) mogħti flimkien ma' ADC ieħor li fih MMAE naqqas l-esponiment għall-MMAE, mingħajr ebda bidla fl-esponiment għall-ADC. L-użu konkometanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 ma' tisotumab vedotin x'aktarx li jirriżulta f'effetti simili fuq MMAE mhux ikkonjugat u l-ADC.

Substrati sensittivi ta' CYP3A4: ADC ieħor li fih MMAE mogħti flimkien ma' midazolam (substrat sensittiv ta' CYP3A4) m'affettwax l-esponiment għal midazolam. Bl-istess mod, tisotumab vedotin mhux mistenni li jbidel l-esponiment ta' mediċini li huma metabolizzati mill-enzimi CYP3A4.

#### Studji in vitro

Sistemi ta' trasportaturi: MMAE huwa substrat tal-glikoproteina P(P-gp, P-glycoprotein), iżda mhux inibitur ta' P-gp.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħroġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Għandu jiġi vverifikat l-istat ta' tqala ta' nisa li jistgħu joħroġu tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'Tivdak. Nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara li jitwaqqaf it-trattament.

Irġiel li għandhom siehba li tista' toħroġ tqila għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tivdak.

### Tqala

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' tisotumab vedotin f'nisa tqal.

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu u s-sejbiet minn studji fuq l-annimali, tisotumab vedotin jista' jkun li jikkawża ħsara fl-embriju u l-fetu meta jingħata lil mara tqila, inkluż tossiċità fl-embriju u l-fetu u malformazzjonijiet strutturali (ara sezzjoni 5.3).

Tivdak m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ it-trattament b'tisotumab vedotin.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk tisotumab vedotin jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi li qed jiġu mreddiġhin ma jistax jiġi eskluż. It-treddiġh għandu jitwaqqaf matul it-trattament b'Tivdak u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara l-aħħar doża.

### Fertilità

Abbażi ta' sejbiet minn studji fuq l-annimali, tisotumab vedotin jista' jkollu effett negattiv fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Tisotumab vedotin għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi bħal reazzjonijiet avversi okulari u newropatija periferali (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8), il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex joqogħdu attenti meta jkunu qed isuqu jew iħaddmu magni sakemm ikunu ċerti li Tivdak ma jaffettwahomx ħażin. L-istat kliniku tal-pazjent għandu jiġi kkunsidrat meta tiġi evalwata l-kapaċità tal-pazjent li jwettaq kompiti li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet motorji jew konossittivi.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq il-frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kull kawża identifikati f'425 pazjent esposti għal mill-inqas doża waħda ta' tisotumab vedotin 2 mg/kg mogħti ġol-vina matul medjan ta' 3.7 xhur fi studji kliniċi.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ( $\geq 25\%$ ) kienu newropatija periferali (39%), dardir (37%), epistassi (33%), konguntivite (32%), alopeċja (31%), anemija (27%) u dijarea (25%).

Reazzjonijiet avversi severi (Grad  $\geq 3$ ) seħħew f'56% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni ( $\geq 2\%$ ) kienu anemija (10%), newropatija periferali (6%), għeja (5%), uġiġh addominali (3%), newtropenija (3%), rimettar (2%), astenja (2%) u dijarea (2%).

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'37% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni ( $\geq 2\%$ ) kienu uġiġh addominali (2%), stitikezza (2%), deni (2%), newropatija periferali (2%) u rimettar (2%). Reazzjonijiet avversi fatali seħħew fi 2% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif tat-trattament seħħew fi 15% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tisotumab vedotin; l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament ( $\geq 2\%$ ) kienu newropatija periferali (7%), konguntivite (2%) u keratite (2%).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal interruzzjoni tad-doża seħħew f'37% tal-pazjenti; l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża ( $\geq 2\%$ ) kienu konguntivite (6%), newropatija periferali (6%) u keratite (3%).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża seħħew f'25% tal-pazjenti; l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża ( $\geq 2\%$ ) kienu newropatija periferali (6%), konguntivite (5%) u keratite (3%).



## Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniċi għal tisotumab vedotin huma elenkati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA u t-Terminu Preferut (ara Tabella 3). F'kull Klassi tas-Sistemi u tal-Organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-kategoriji ta' frekwenza ta': Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); Mhux komuni ( $\geq 1/1\,000$  sa  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10\,000$  sa  $< 1/1\,000$ ); Rari ħafna ( $< 1/10\,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont il-frekwenza bl-aktar frekwenti l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                        | Kategorija tal-frekwenza | Reazzjoni avversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika             | Komuni ħafna             | anemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                        | Komuni                   | newtroopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                        | Mhux komuni              | newtroopenija bid-deni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni               | Komuni ħafna             | tnaqqs fl-aptit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Komuni ħafna             | newropatija periferali <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Disturbi fl-ghajnejn                                   | Komuni ħafna             | konguntivite, ghajnejn xotti <sup>2</sup> , keratite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        | Komuni                   | irritazzjoni fl-ghajnejn <sup>3</sup> , blefarite, keratite puntjata, keratite ulċerattiva, ħakk fl-ghajnejn, iperimija okulari, ulċera fil-konguntiva, entropjon, iperimija fil-konguntiva, episklerite, mejbomjanite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                        | Mhux komuni              | erożjoni tal-kornea, trikjasi, tbajja' ta' kulurant vitali preżenti fil-kornea, ċikatriċi fil-konguntiva, keratopatiya, disturb fil-konguntiva, erożjoni tal-konguntiva, edima ta' tebqet il-ghajn, madarożi, disfunzjoni tal-glandola mejbomjana, edima periorbitali, simblefaron, ċalażjon, barxa fil-konguntiva, edima fil-konguntiva, degenerazzjoni tal-kornea, irritazzjoni tal-kornea, opaċità tal-kornea, ċikatriċi fil-kornea, traqqiq tal-kornea, eritema ta' tebqet il-ghajn, qoxra fil-margini ta' tebqet il-ghajn, konguntivite mhux infettiva, nefha ta' tebqet il-ghajn |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali         | Komuni ħafna             | epistassi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Disturbi gastro-intestinali                            | Komuni ħafna             | dardir <sup>4</sup> , dijarea <sup>5</sup> , stitikezza, uġiġħ addominali <sup>6</sup> , rimettar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda     | Komuni ħafna             | alopecija, raxx <sup>7</sup> , ħakk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                        | Mhux komuni              | eritema multiforme, dermatite bl-infafet, sindrome Stevens-Johnson                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni ħafna             | gheja, deni, astenja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

<sup>1</sup>Newropatija periferali tinkludi newropatija sensorja periferali, newropatija periferali, parestesija, newropatija sensorjomotorja periferali, dgħjufija fil-muskoli, newropatija motorja periferali, ipoestesija, disturb fil-mixi, newralġja, sensazzjoni ta' ħruq, polinewropatija demjelinizzanti, newrotossicità, polinewropatija, telf sensorju, u sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda

<sup>2</sup>Ghajnejn xotti jinkludu ghajnejn xotti u žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ

<sup>3</sup>Irritazzjoni fl-għajnejn tinkludi tnixxija mill-għajnejn, uġiġh fl-għajnejn, irritazzjoni fl-għajnejn u edima fl-għajnejn

<sup>4</sup>Dardir jinkludi dardir u tqalligh

<sup>5</sup>Dijarea tinkludi dijarea u gastroenterite

<sup>6</sup>Uġiġh addominali jinkludi uġiġh addominali, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità addominali, uġiġh fin-naħa ta' isfel tal-addome u sensitività addominali

<sup>7</sup>Raxx jinkludi raxx, raxx makulo-papulari, eritema, ekżema, raxx makulari, dermatite akneiform, raxx bil-ponot, urtikarja, dermatite, dermatite allergika, raxx eritematuż, irritazzjoni tal-ġilda u tossiċità tal-ġilda

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet avversi okulari*

Reazzjonijiet avversi okulari sehhew f'55% tal-425 pazjent b'kanċer ċervikali ttrattati b'tisotumab vedotin matul l-istudji kliniċi. L-aktar reazzjonijiet avversi okulari komuni kienu konguntivite (32%), għajnejn xotti (17%), keratite (12%), u blefarite (5%). Reazzjonijiet avversi okulari ta' Grad 3 sehhew fi 3% tal-pazjenti. Każijiet ta' keratite ulċerattiva ta' Grad 3 kienu rrappurtati f'1.2% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi okulari ta' Grad 4 sehhew f'0.2% tal-pazjenti, inkluża keratite ulċerattiva.

Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment ta' reazzjoni avversa okulari ta' kwalunkwe grad kien 1.2 xhur (medda: 0 sa 17.1). Ir-reazzjonijiet avversi okulari wasslu għal waqfien tat-trattament f'6% tal-pazjenti, għal interruzzjoni tad-doża fi 13% u tnaqqis fid-doża fi 12% tal-pazjenti. Mill-pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet avversi okulari, 59% kellhom riżoluzzjoni shiħa u 31% kellhom titjib parzjali fl-aħħar vista ta' segwitu. Mill-pazjenti b'reazzjonijiet avversi okulari li kienu għadhom għaddejnin fl-aħħar vista ta' segwitu, 28% tal-pazjenti kellhom massimu ta' Grad 1, 10% kellhom massimu ta' Grad 2, u 3% kellhom massimu ta' Grad 3. Għal pazjenti li l-avvenimenti tagħhom għaddew, iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 0.59 xahar (medda: 0 sa 12.6) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Newropatija Periferali*

Newropatija periferali sehhet f'39% tal-425 pazjent b'kanċer ċervikali ttrattati b'tisotumab vedotin matul l-istudji kliniċi; 6% kienu ta' Grad 3. L-aktar avvenimenti komuni ta' newropatija periferali ta' kull grad kienu newropatija sensorja periferali (23%), newropatija periferali (5%), parestesija (4%), newropatija sensorimotorja periferali (3%) u dgħjufija fil-muskoli (3%).

Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment ta' newropatija periferali ta' kwalunkwe grad kien ta' 2.4 xhur (medda: 0 sa 11.3). Mill-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali, 18% kellhom riżoluzzjoni shiħa u 21% kellhom titjib parzjali fl-aħħar vista ta' segwitu. Mill-pazjenti b'newropatija periferali li kienet għadha għaddejja fl-aħħar vista ta' segwitu, 45% tal-pazjenti kellhom massimu ta' Grad 1, 27% kellhom massimu ta' Grad 2, u 10% kellhom massimu ta' Grad 3. Għal pazjenti li l-avvenimenti tagħhom għaddew, iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 0.72 xahar (medda: 0 sa 20.7) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda*

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda sehhew f'1.6% tal-425 pazjent b'kanċer ċervikali ttrattati b'tisotumab vedotin matul l-istudji kliniċi, inkluż eritema multiforme (0.7%), dermatite bl-infafet (0.5%) u SJS (0.5%). Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda ta' Grad  $\geq 3$  sehhew f'0.5% tal-pazjenti, inkluż pazjent wieħed li kellu riżultat fatali.

Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment ta' reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda kien ta' 0.2 xhur (medda: 0.1 sa 0.9). Mill-pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, 43% kellhom riżoluzzjoni shiħa fl-aħħar vista ta' segwitu. Għal pazjenti li l-avvenimenti tagħhom għaddew, iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni kien ta' 0.79 xhur (medda: 0.5 sa 2.3).

#### *Reazzjonijiet avversi gastrointestinali*

Dardir, dijarea, stitikezza, uġiġh addominali u rimettar kienu l-aktar disturbi gastro-intestinali ta' kull grad komuni rrappurtati fl-425 pazjent b'kanċer ċervikali ttrattati b'tisotumab vedotin. Dardir sehh f'37% tal-pazjenti u kien ta' Grad  $\geq 3$  f'1% tal-pazjenti. Dijarea sehhet f'25% tal-pazjenti u kienet ta'

Grad  $\geq 3$  fi 2% tal-pazjenti. Stitikezza sehhiet f'24% tal-pazjenti u kienet ta' Grad  $\geq 3$  f'1% tal-pazjenti. Ugiġh addominali sehh fi 22% tal-pazjenti u kien ta' Grad  $\geq 3$  fi 3% tal-pazjenti. Rimettar sehh f'20% tal-pazjenti u kien ta' Grad  $\geq 3$  fi 2% tal-pazjenti.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Fost l-425 pazjent b'kanċer ċervikali ttrattati b'tisotumab vedotin matul l-istudji kliniċi, 60 (14%) kellhom  $\geq 65$  sena. Reazzjonijiet avversi ta' Grad  $\geq 3$  sehhew f'60% tal-pazjenti ta'  $\geq 65$  sena u f'55% tal-pazjenti ta'  $< 65$  sena. Reazzjonijiet avversi serji sehhew f'35% tal-pazjenti ta'  $\geq 65$  sena u fi 38% tal-pazjenti ta'  $< 65$  sena.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva b'tisotumab vedotin. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi u għandu jingħata trattament ta' appoġġ.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali oħra u konjugati ta' antikorp u mediċina, kodiċi ATC : L01FX23

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tisotumab vedotin huwa konjugat ta' antikorp u mediċina (ADC, *antibody drug conjugate*) immirat lejn il-fattur tat-tessut (TF, *tissue factor*), proteina li tinsab fil-wiċċ taċ-ċelluli u li hija espressa f'livelli elevati fuq varjetà ta' tumuri solidi meta mqabbla mat-tessut normali. Il-molekula żghira, MMAE, hija sustanza li tfixxkel il-mikrotubuli, imwahnha mal-antikorp permezz ta' *linker* li jista' jinqasam mill-protease. Tisotumab vedotin jeħel maċ-ċelluli tat-tumur li jesprimu t-TF, il-kumpless ADC-TF jiġi internalizzat, u r-rilaxx lokali ta' MMAE iseħh permezz ta' qsim proteolitiku. MMAE jfixxkel in-netwerk tal-mikrotubuli taċ-ċelluli li jkunu qed jinqasmu b'mod attiv, li jwassal għat-twaqqif taċ-ċiklu taċ-ċelluli u l-mewt apoptotiku taċ-ċelluli.

Ċitotossicità diretta fiċ-ċelluli li jesprimu t-TF, ċitotossicità ta' ċelluli fil-qrib, ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi, fagoċitozi ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi, u l-mewt immunogeniku taċ-ċellula ġew murija *in vitro* b'tisotumab u/jew tisotumab vedotin.

### Immunogenicità

Antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibodies*) kienu osservati b'mod komuni (5% matul l-istudji kliniċi). Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà, madankollu, id-data għadha limitata.

## Elettrofiziologija kardijaka

L-effett ta' tisotumab vedotin (2 mg/kg kull 3 ġimghat) fuq l-intervall QTc ġie evalwat f'153 pazjent. B'doża ta' 2 mg/kg kull 3 ġimghat, tisotumab vedotin ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq titwil tal-QTc.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### *Kanċer ċervikali*

#### SGNTV-003

L-effikaċja ta' tisotumab vedotin ġiet evalwata fi studju open-label, multicentriku, ta' fażi 3 (SGNTV-003), fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali, li sar fuq 502 pazjenti b'kanċer ċervikali rikorrenti jew metastatiku li kienu rċevew kors wieħed jew tnejn ta' terapija sistemika preċedenti li kien jinkludi kimoterapija doppja (*doublet chemotherapy*) (pazjenti mingħajr esponiment preċedenti għall-platinum thallex) bi, jew mingħajr, bevacizumab u sustanza kontra PD-1/PD-L1 jekk eliġibbli u disponibbli. Il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali 1:1 biex jirċievu jew tisotumab vedotin 2 mg/kg mogħti għol-vini kull 3 ġimghat jew l-għażla tal-kimoterapija tal-investigatur (topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, jew pemetrexed) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-istat ta' prestazzjoni tal-ECOG (0 vs 1), l-għoti preċedenti ta' bevacizumab (iva vs le), ir-reġjun (L-Istati Uniti, l-UE, Ohrajn), u l-għoti preċedenti ta' anti-PD-1 jew anti-PD-L1 (iva vs le). Saru evalwazzjonijiet tar-rispons tat-tumur kull 6 ġimghat għall-ewwel 30 ġimgha u mbagħad kull 12-il ġimgha.

Il-pazjenti kienu esklużi mill-istudju jekk kellhom istoloġiji primarji newroendokrinali, limfojdi jew sarkomatojdi, mard attiv klinikament sinifikanti tas-superfiċje okulari, kwalunkwe episodju preċedenti ta' konguntivite ċikatrika jew SJS okulari, newropatija periferali ta' Grad  $\geq 2$ , problemi jew riskji ta' ħruġ ta' demm klinikament sinifikanti, inklużi difetti magħrufa tal-koagulazzjoni, emorraġija alveolari mifruxa kkawżata minn vaskulite u dijateżi magħrufa ta' ħruġ ta' demm jew kwistjonijiet jew riskji kardjovaskulari sinifikanti.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*). Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu s-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS, *progression free survival*) u r-rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat (ORR, *objective response rate*) kif evalwati mill-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1.

Mill-502 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, l-età medjana kienet 50 sena (medda: 26 sa 80); 49% tal-pazjenti kienu Bojod, 36% kienu Asjatiċi u 2% kienu Suwed. Sbatax fil-mija tal-pazjenti kellhom  $\geq 65$  sena. Għoxrin fil-mija tal-pazjenti kienu Ispaniċi jew Latini. Tlieta u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom karċinoma taċ-ċelluli skwamużi, 32% kellhom adenokarċinoma, u 5% kellhom istoloġija adenoskwamuża. L-istat ta' prestazzjoni tal-ECOG kien 0 (54%) jew 1 (46%). Wieħed u sittin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija sistemika, u 38% kienu ħadu 2 linji preċedenti ta' terapija sistemika. Sitt pazjenti (1.2%) ma kinux irċevew u 496 pazjent (99%) kienu rċevew trattament preċedenti b'kimoterapija li fiha l-platinu fl-ambjent rikorrenti jew metastatiku. Erbgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew bevacizumab u 27% tal-pazjenti kienu rċevew anti-PD-1 jew anti-PD-L1 bħala parti mit-terapija sistemika preċedenti tagħhom.

Wara tul medjan ta' segwitu ta' 10.8 xhur (CI ta' 95%: 10.3 sa 11.6), SGNTV-003 wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS, fil-PFS u fl-ORR għal pazjenti ttrattati b'tisotumab vedotin meta mqabbla mal-kimoterapija. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4 u l-Figuri 1 u 2.

**Tabella 4. Riżultati tal-Effikaċja f'SGNTV-003**

| Punt finali                                                   | Tisotumab vedotin<br>N=253 | Kimoterapija<br>N=249 |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Sopravivenza globali                                          |                            |                       |
| Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti                          | 123 (48.6)                 | 140 (56.2)            |
| Medjan f'xhur (CI ta' 95%)                                    | 11.5 (9.8, 14.9)           | 9.5 (7.9, 10.7)       |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)                           | 0.70 (0.54, 0.89)          |                       |
| Valur p fuq 2 naħat                                           | 0.0038 <sup>1</sup>        |                       |
| Sopravivenza hielsa mill-progressjoni <sup>2</sup>            |                            |                       |
| Numru (%) ta' pazjenti b'avvenimenti                          | 198 (78.3)                 | 194 (77.9)            |
| Medjan f'xhur (CI ta' 95%)                                    | 4.2 (4.0, 4.4)             | 2.9 (2.6, 3.1)        |
| Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)                           | 0.67 (0.54, 0.82)          |                       |
| Valur p fuq 2 naħat                                           | < 0.0001 <sup>3</sup>      |                       |
| Rata ta' rispons ogġettiv ikkonfermata (CR + PR) <sup>2</sup> |                            |                       |
| ORR (%) (CI ta' 95%)                                          | 17.8 (13.3, 23.1)          | 5.2 (2.8, 8.8)        |
| Tul tar-rispons <sup>4</sup>                                  |                            |                       |
| Median f'xhur (CI ta' 95%)                                    | 5.3 (4.2, 8.3)             | 5.7 (2.8, NR)         |

CI=confidence interval (intervall ta' kunfidenza); CR=complete response (rispons komplut); NR=not reached (ma ntlaħaqx); ORR=objective response rate (rata ta' rispons oġġettiv); PR=partial response (rispons parzjali).

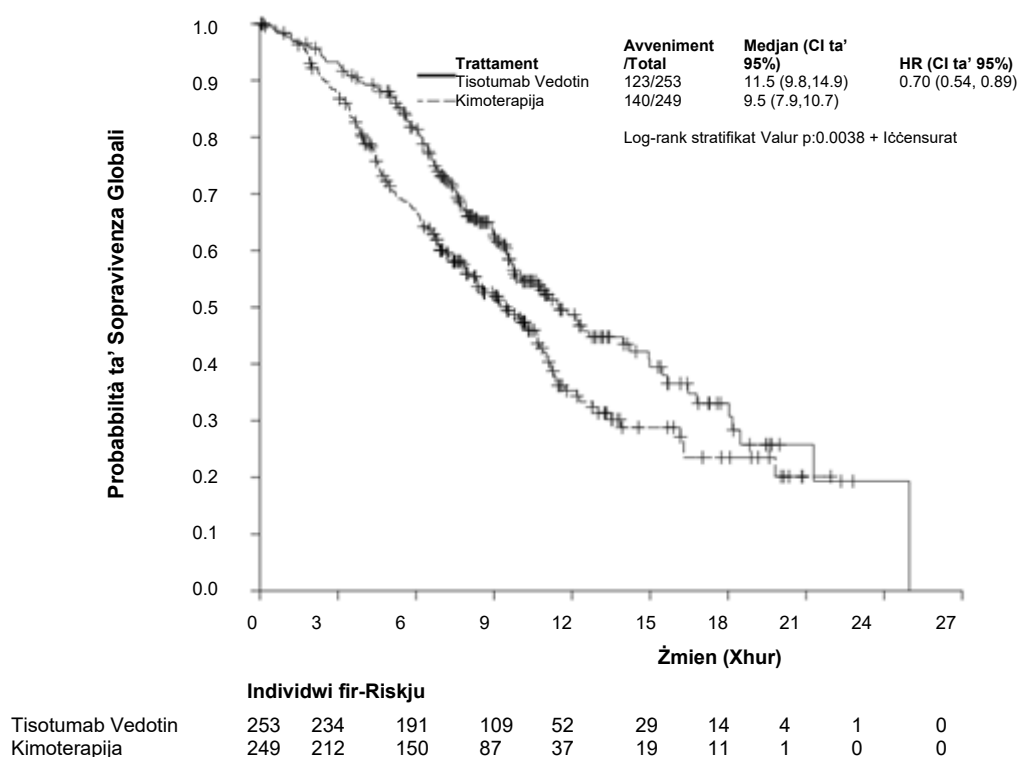
<sup>1</sup>Il-limitu għal sinifikanza statistika huwa 0.0226 (fuq 2 naħat)

<sup>2</sup>evalwat permezz ta' valutazzjoni mill-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1

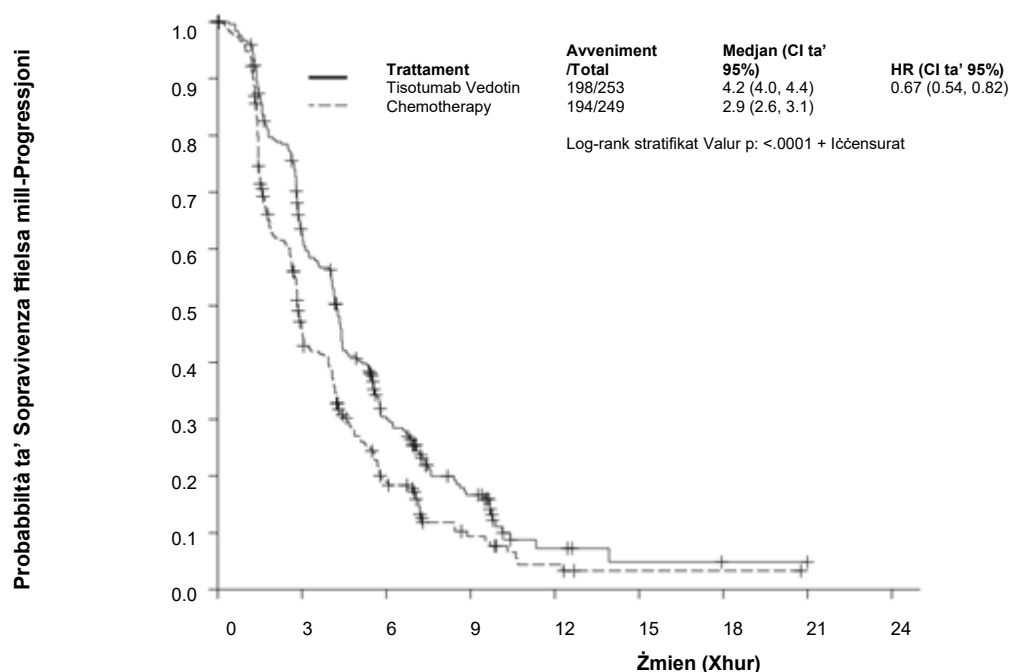
<sup>3</sup>Il-limitu għal sinifikanza statistika huwa 0.0453 (fuq 2 naħat)

<sup>4</sup>Abbazi ta' pazjenti bl-aħjar rispons oġġettiv bhala rispons ikkonfermat komplut jew parzjali (n=45 għal tisotumab vedotin, n=13 għall-kimoterapija)

**Figura 1. Plott Kaplan Meier tas-Sopravivenza Globali**



**Figura 2. Plott Kaplan Meier tas-Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni**



|                   | Individwi fir-Riskju |     |    |    |   |   |   |   |
|-------------------|----------------------|-----|----|----|---|---|---|---|
| Tisotumab Vedotin | 253                  | 148 | 62 | 25 | 5 | 2 | 1 | 0 |
| Kimoterapija      | 249                  | 96  | 34 | 11 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-OS u l-PFS generalment kienu konsistenti fis-sottogruppi tal-pazjenti speċifikati minn qabel.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Tivdak f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer ċervikali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2. Tagħrif farmakokinetiku**

### Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum ċentrali tad-distribuzzjoni ta' tisotumab vedotin kien stmat li hu 3.10 L.

*In vitro*, l-irbit ta' MMAE mal-proteini tal-plażma fil-bniedem varja minn 68-82%.

### Bijotrasformazzjoni

Il-kataboliżmu ta' tisotumab vedotin ma ġiex studjat fil-bnedmin; madankollu, huwa mistenni li jgħaddi minn kataboliżmu għal peptidi żgħar, aċidi amminiċi, MMAE mhux konjugat, u metaboliti relatati ma' MMAE mhux konjugati. Tisotumab vedotin jirrilaxxa l-MMAE permezz ta' qsim proteolitiku, u l-MMAE huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4 *in vitro*. *Data in vivo* fl-annimali u l-bnedmin tissuġġerixxi li hija biss frazzjoni żgħira tal-MMAE rilaxxata minn tisotumab vedotin li tiġi metabolizzata. Il-livelli tal-metaboliti tal-MMAE ma ġewx imkejla fil-plażma umana.

### Eliminazzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-*half-life* terminali medjana ta' tisotumab vedotin hija ta' madwar 4.04 ijiem u l-*half-life* terminali ta' MMAE hija ta' madwar 2.56 jum. It-

tnehhija lineari ta' tisotumab vedotin kienet stmata li hija 1.42 L/jum u wara doża ta' 2 mg/kg madwar 60% tad-doża kienet stmata li hija eliminata permezz ta' tnehhija lineari (CL, *linear clearance*). It-tnehhija ta' MMAE mhux ikkonjugat kienet stmata li hija 42.8 L/jum. L-eliminazzjoni ta' MMAE dehret li kienet limitata mir-rata ta' rilaxx tiegħu minn tisotumab vedotin.

### Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' tisotumab vedotin mhijiex ikkaratterizzata għal kollox. Wara doża waħda ta' ADC iehor li fih MMAE, 17% tal-MMAE totali mogħti ġie rkuprat fl-ippurgar u 6% fl-awrina matul perjodu ta' ġimgħa, primarjament bħala mediċina mhux mibdula. Profil simili tal-eliminazzjoni ta' MMAE huwa mistenni wara l-ġhoti ta' tisotumab vedotin.

### Popolazzjonijiet speċifiċi

#### *Anzjani*

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età (21 sa 81 sena) m'għandhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' tisotumab vedotin.

#### *Sess*

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, is-sess m'għandhux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' tisotumab vedotin.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġewx osservati differenzi klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' tisotumab vedotin u MMAE f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (tnehhija tal-kreatinina; CrCL > 60-90 mL/min, n=142) jew moderat (CrCL 30-60 mL/min, n=42) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. L-effett ta' indeboliment tal-kliwi sever jew mard tal-kliwi tal-aħħar stadju bid-dijalisi jew mingħajr dijalisi fuq il-farmakokinetika ta' tisotumab vedotin u MMAE mhux ikkonjugat mhuwiex magħruf.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġewx osservati differenzi klinikament sinifikanti fl-esponimenti ta' tisotumab vedotin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali ta' > 1 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST, jew bilirubina totali ta' ≤ ULN u AST > ULN, n=58) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali, filwaqt li l-esponimenti ta' MMAE kienu 37% oghla f'indeboliment tal-fwied hafif meta mqabbla ma' funzjoni normali tal-fwied. L-effett ta' indeboliment tal-fwied moderat jew sever jew trapjant tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' tisotumab vedotin jew MMAE mhux ikkonjugat mhuwiex magħruf.

### Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

F'analizi tal-esponiment u r-rispons b'doża ta' 2 mg/kg kull 3 ġimgħat, esponiment oghla għal tisotumab vedotin kien assoċjat ma' inċidenza oghla ta' xi reazzjonijiet avversi (eż., reazzjonijiet avversi okulari ta' Grad ≥ 2) u esponiment aktar baxx kien assoċjat ma' effikaċja aktar baxxa.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Effett tossiku minn doži ripetuti

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti saru b'tisotumab vedotin f'madwar 2.3-4.3 darbiet l-erja taħt il-kurva (AUC, area under the curve) fil-bniedem bid-doża klinika rakkomandata. Ġew innutati feriti fil-ġilda fi studju ta' doża ripetuta f'≥ 3 mg/kg fix-xadini (13-il ġimgħa). Il-bidliet fil-ġilda kienu kompletament reversibbli sa tmiem perjodu ta' rkupru ta' 6 ġimgħat. Kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini cynomolgus, l-ġhoti ta' MMAE u tisotumab vedotin (xadini biss mogħtija doża ta' ≥ 3 mg/kg) wassal għal tossiċità reversibbli fil-mudullun u effetti assoċjati fiċ-ċelluli tad-demem periferali. Gew osservati għajnejn u konguntiva ħomor jew minfuhin (bi, jew mingħajr, tnixxija), u/jew konguntivite

wara trattament b'tisotumab vedotin fix-xadini f'5 mg/kg (13-il ġimgħa). Dawn is-sejbiet għaddew wara perjodu ta' rkupru ta' 6 ġimgħat.

### Karċinoġeniċità

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġeniċità b'tisotumab vedotin jew MMAE fl-annimali.

### Effett tossiku fuq il-ġeni

MMAE kien pożittiv għal effett tossiku fuq il-ġeni fl-istudju *in vivo* tal-mikronukleu tal-mudullun fil-firien permezz ta' mekkaniżmu aneuploidiku.

### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ma sarux studji apposta dwar il-fertilità b'tisotumab vedotin jew MMAE fl-annimali. Madankollu, riżultati ta' studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti jindikaw il-potenzjal li tisotumab vedotin ikollu effett negattiv fuq il-fertilità maskili u femminili.

Ir-riżultati ta' studju dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti fuq 13-il ġimgħa f'xadini cynomolgus li ngħataw tisotumab vedotin urew atrofiċja tat-tubuli seminiferużi tat-testikoli u l-assenza ta' sperma, tnaqqis fil-kontenut tal-isperma, u vakwolazzjoni epiteljali fl-epididimidi. Il-bidliet kienu assoċjati ma' tnaqqis fid-daqs tat-testikoli, u kien osservat tnaqqis jew assenza totali fl-għadd tal-isperma u l-motilità tal-isperma f'dozi ta' 1, 3 u 5 mg/kg li jikkorrispondu għal madwar 0.5 sa 4 darbiet l-esponiment sistemiku uman (ibbażat fuq AUC) bid-doża rakkomandata klinikament. Kien hemm rkupru parzjali fis-sejbiet tat-testikoli u tal-epididimidi bid-dozi ta' 3 u 5 mg/kg; u rkupru sħiħ bid-doża ta' 1 mg/kg wara perjodu ta' 6 ġimgħat wara d-doża.

Kienu osservati effetti fl-ovarji fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti ta' ADCs oħra li fihom MMAE. Kien osservat tnaqqis minn ħafif sa moderat fil-follikoli ovarji sekondarji u terzjarji, jew l-assenza tagħhom, f'xadini cynomolgus nisa żgħira b'dozi ta'  $\geq 3$  mg/kg kull ġimgħa għal 4 ġimgħat. Dawn l-effetti wrew evidenza ta' rkupru 6 ġimgħat wara t-tmiem tal-ġenti tad-dozi u ma kien osservat l-ebda tibdil fil-follikoli primordjali.

Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'tisotumab vedotin biex jiġi evalwat l-effett tiegħu fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp tal-fetu. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu u s-sejbiet minn studji fl-annimali, tisotumab vedotin jista' jikkawża ħsara lill-embriju u l-fetu meta jingħata lil mara tqila. L-ġenti ta' MMAE għol-vini lil firien tqal matul l-organogenezi (Jiem 6 u 13 tat-tqala) wassal għal żieda fir-riassorbimenti totali, telf ta' wara l-impjantazzjoni, ħlas bikri, telf ta' feti vijabbli, u tossiċità teratoġenika għall-embriju u l-fetu b'doża ta' 0.2 mg/kg (madwar 0.5 darbiet l-AUC fil-bniedem bid-doża rakkomandata).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-histidine  
L-histidine hydrochloride monohydrate  
Sucrose  
D-mannitol

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.



### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunjett mhux miftuh

5 snin

#### Soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija għal massimu ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew sa massimu ta' 8 sigħat f'temperatura ta' 9 °C sa 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu tar-rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

#### Soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infuzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita għet murija għat-tul ta' żmien elenkat fit-Tabella 5.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu tad-dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

**Tabella 5: Il-kondizzjonijiet tal-ħażna fi friġġ ta' soluzzjoni dilwita ta' Tivdak**

| Solvent użat għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni | Kondizzjonijiet tal-ħażna ta' soluzzjoni dilwita ta' Tivdak (inkluz il-hin tal-infuzjoni) |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)                   | Sa 18-il siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.                                           |
| Injezzjoni ta' dextrose 50 mg/mL (5%)                           | Sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.                                              |
| Injezzjoni ta' lactated ringer's                                | Sa 12-il siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.                                           |

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett ta' 10mL tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp griż tal-lastiku butyl, plagg u wiċċ, sigill ta' 20 mm b'għatu tal-aluminju kulur il-fidda u diska tal-granata (*garnet*). Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

#### Rikostituzzjoni f'kunjett ta' doża waħda

1. Segwi l-proċeduri għall-immaniġġjar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi.
2. Uża teknika aseptika xierqa għar-rikostituzzjoni u l-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet tad-dożaġġ.
3. Ikkalkula d-doża rakkomandata bbażi tal-piż tal-gisem attwali tal-pazjent biex tiddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa.
4. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 40 mg b'4 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni, li jirriżulta f'10 mg/mL Tivdak.
5. Dawwar kull kunjett bil-mod sakemm il-kontenut ikun inħall kompletament. Ħalli l-kunjett(i) rikostitwit(i) joqgħod/joqgħdu. Thawwad il-kunjett. Tesponix għad-dawl tax-xemx dirett.

6. Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa isfar fil-kannella u bla frak viżibbli. Armi kwalunkwe kunjett bi frak viżibbli jew tibdil fil-kulur.
7. Abbażi tal-ammont tad-doża kkalkulat, is-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) għandha tiżdied immedjatament mal-borża tal-infużjoni. Dan il-prodott ma fihx preżervattiv. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-kunjetti rikostitwiti jistgħu jinħażnu għal mhux aktar minn 24 siegħa fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew f'temperatura ambjentali (9 °C sa 25 °C) sa massimu ta' 8 sigħat qabel id-dilwizzjoni. Tagħmlux fil-friża. Armi l-kunjetti mhux użati bis-soluzzjoni rikostitwita meta jgħaddi ż-żmien ta' hażna rakkomandat.

#### Dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni

8. Iġbed l-ammont tad-doża kkalkulata ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) u ttrasferixxi f'borża tal-infużjoni.
9. Iddilwixxi Tivdak b'waħda minn dawn li ġejjin: dextrose 50 mg/mL (5%), sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), jew Lactated Ringer's soluzzjoni għall-injezzjoni. Id-daqs tal-borża tal-infużjoni għandu jippermetti biżżejjed dilwent biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 0.7 mg/mL sa 2.4 mg/mL Tivdak.
10. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqleb il-borża ta' taht fuq bil-mod. Thawwadx il-borża. Tesponix għad-dawl tax-xemx dirett.
11. Spezzjona l-borża tal-infużjoni viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur qabel l-użu. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa isfar fil-kannella u bla frak viżibbli. Tużax il-borża tal-infużjoni jekk ikun osservat li hemm xi frak jew tibdil fil-kulur.
12. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jibqa' fil-kunjetti ta' doża waħda.

#### Għoti

13. Ikkonferma l-ġhoti ta' qtar għall-ġhajnejn li fih sterojdi u li jdejjaq l-arterji u l-vini (ara sezzjoni 4.2).
14. Applika pads keshin fuq l-ġhajn kollha fuq iż-żewġ naħat wara l-ġhoti tal-qtar għall-ġhajnejn li jdejjaq l-arterji u l-vini, hallihom waqt l-infużjoni u sa 30 minuta wara l-infużjoni. Ibdel il-pads keshin kif mehtieg matul l-infużjoni biex tiżgura li ż-żona tal-ġhajnejn tibqa' kiesha (ara sezzjoni 4.2).
15. Agħti l-infużjoni immedjatament fuq perjodu ta' 30 minuta minn go pajp gol-vina li jkun fih filtru fil-pajp ta' 0.2 µm.
16. Jekk l-infużjoni ma tingħatax immedjatament, aħżen is-soluzzjoni dilwita ta' Tivdak fi friġġ kif speċifikat fit-Tabella 5 (ara sezzjoni 6.3). Armi jekk il-ħin tal-hażna jaqbeż dawn il-limiti. Tagħmlux fil-friża. Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita ta' Tivdak tingħata kompletament fi żmien 4 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1911/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
L-Iżvizzera

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tivdak 40 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
tisotumab vedotin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 40 mg tisotumab vedotin.  
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL tas-soluzzjoni fiha 10 mg ta' tisotumab vedotin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: D-mannitol, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, Sucrose

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.  
Kunnett 1.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal infużjoni ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Thawdux.  
Għal użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku: immaniġġja b'kawtela.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigġ.  
Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/25/1911/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN</b><br><b>TIKKETTA TAL-KUNJETT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Tivdak 40 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
tisotumab vedotin  
Użu għal ġol-vini

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

Għal użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni biss.

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

40 mg

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

### **Tivdak 40 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tisotumab vedotin**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Tivdak u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tivdak
3. Kif jinghata Tivdak
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tivdak
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Tivdak u għalxiex jintuża**

Tivdak huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva tisotumab vedotin.

Jintuża fl-adulti biex jittratta l-kanċer ċervikali. Tivdak jittiehed min-nies meta l-kanċer tagħhom ikun reġa' lura jew infirex wara trattament preċedenti kontra l-kanċer.

Is-sustanza attiva f'Tivdak hija antikorp monoklonali (tip ta' proteina li hija mfassla biex tagħraf u tehel ma' mira speċifika) marbut ma' MMAE, sustanza maħsuba biex toqtol iċ-ċelluli tal-kanċer. L-antikorp monoklonali jehel ma' proteina msejha fattur tat-tessut, li tinsab f'livelli għoljin fuq il-wiċċ ta' ħafna tipi ta' ċelluli tal-kanċer u jwassal MMAE ġewwa iċ-ċelluli tal-kanċer. Ladarba jkun ġewwa iċ-ċelluli tal-kanċer, MMAE joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer billi jinterferixxi mal-kapaċità tagħhom li jinqasmu u jikbru. Tivdak jistimula wkoll is-sistema immunitarja (id-difiża naturali tal-ġisem) biex tattakka iċ-ċelluli tal-kanċer u dawn l-azzjonijiet flimkien huma mistennija jnaqqsu l-progressjoni tal-marda.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tivdak**

##### **M'għandekx tinghata Tivdak**

- jekk inti allergiku għal tisotumab vedotin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

**Qabel ma tinghata Tivdak, kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kondizzjonijiet mediċi kollha tiegħek, inkluż jekk inti:**

- għandek storja medika ta' problemi fil-vista jew fl-għajnejn
- għandek newropatija periferali (ħsara fin-nervituri, li twassal għal tirżih jew tnemnim f'idejk jew saqajk)

- għandek problemi fil-fwied

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

### Problemi fl-għajnejn

Tivdak jista' jikkawża problemi fl-għajnejn inklużi għajnejn xotti, ħakk fl-għajnejn, thossok qisu għandek xi haġa f'għajnejk, ħmura fl-għajnejn, uġiġh fl-għajnejn, dmugħ aktar mis-soltu, diffikultà biex tiftaħ għajnejk, tnixxija ta' qoxra madwar għajnejk, irritazzjoni tal-għajnejn, sensazzjoni ta' hruq jew tingiż fl-għajnejn, tnaqqis fil-vista jew sensittività mhux normali għad-dawl.

Qabel ma tibda Tivdak, se tintbagħat għal vista għand professjonist tal-kura tal-għajnejn għal eżami tal-għajnejn. It-tabib tiegħek se jiċċekkja għajnejk qabel ma tingħata kull infużjoni (dripp) u jistaqsik jekk għandek xi sinjali jew sintomi ta' problemi fl-għajnejn. Tista' tintbagħat għal vista għand professjonist tal-kura tal-għajnejn jekk ikollok kwalunkwe sinjal jew sintomu ġdid jew li jkun qed imur għall-agħar ta' problemi fl-għajnejn. Jekk ikollok problemi fl-għajnejn, it-tabib tiegħek jista' jkun li jwaqqaf it-trattament jew inaqqas id-doża tiegħek sakemm is-sinjali jew sintomi jkun qalbu għall-aħjar. Jekk il-problema ta' għajnejk tmur għall-agħar, jista' jkun li t-tabib tiegħek iwaqqaflek it-trattament tiegħek.

It-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal 3 tipi differenti ta' qtar għall-għajnejn qabel tibda t-trattament b'Tivdak.

Hu l-qtar tal-għajnejn miegħek kull darba li tingħata Tivdak u użahom skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek biex tnaqqas ir-riskju tiegħek ta' problemi fl-għajnejn:

- għandek tuża qatra waħda ta' mediċina sterojdi f'kull għajn 3 darbiet kuljum u tibda ġurnata qabel kull infużjoni u tkompli kif ordnat mit-tabib sa 3 ijiem wara kull infużjoni
- għandek tuża qtar tal-għajnejn li jdejjaq il-arterji u l-vini f'kull għajn eżatt qabel kull infużjoni
- għandek tuża qtar tal-għajnejn lubrikanti diversi drabi kuljum matul it-trattament u għal 30 jum wara l-aħħar doża tiegħek ta' Tivdak

Se jitpoġġew pads keshin fuq għajnejk qabel l-infużjoni u jintużaw matul u għal 30 minuta wara l-infużjoni.

Tilbisx lentijiet tal-kuntatt matul it-trattament tiegħek b'Tivdak sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek biex tużahom.

### Problemi fin-nervituri

Tivdak jista' jikkawża problemi fin-nervituri (newropatija) bħal tmewwit tas-sensi, tnefnim, jew sensazzjoni ta' hruq f'idejk jew saqajk jew dgħujfija fil-muskoli. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek sintomi ta' problemi fin-nervituri. Jekk dan isehh, it-tabib tiegħek jista' jkun li jwaqqaf it-trattament jew inaqqas id-doża tiegħek sakemm is-sintomi jitjiebu. Jekk is-sintomi tiegħek imorru għall-agħar, jista' jkun li t-tabib tiegħek iwaqqaflek it-trattament tiegħek.

### Problemi fil-ġilda

Tivdak jista' jikkawża problemi severi fil-ġilda bħas-sindrome Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*), eritema multiforme (formazzjoni ta' rqajja' ħomor fuq il-ġilda) u dermatite bl-infafet (infafet tal-ġilda). Sinjali u sintomi jinkludu raxx li jidher qisu ċrieki (*target lesions*), infafet jew tqaxxir tal-ġilda, feriti jew ulċeri li jikkawżaw uġiġh f'ħalqek, f'imniehrek, fi griżmejk jew fiż-zona ġenitali, deni jew sintomi bħal tal-influwenza, jew glandoli limfatiċi minfuħin. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek xi sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda. It-tabib tiegħek jista' jkun li jwaqqaf it-trattament sakemm jiddetermina l-kawża ta' dawn is-sintomi. Jekk ir-reazzjoni fil-ġilda tiegħek tmur għall-agħar u tiġi kkonfermata, jista' jkun li t-tabib tiegħek iwaqqaflek it-trattament tiegħek.

## **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

## **Mediċini oħra u Tivdak**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu mediċini għal infezzjonijiet ikkawżati minn fungus (eż., ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole) or infezzjonijiet virali (eż., boceprevir, cobicistat, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir) minhabba li dawn jistgħu jżidu l-ammont ta' Tivdak fid-demm tiegħek. Jekk int normalment tieħu dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jkun li jibdilhom u jiktiblek mediċina differenti waqt it-trattament tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu mediċini kontra infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż., clarithromycin, telithromycin, rifampicin) minhabba li dawn jistgħu jgħollu jew inaqqsu l-ammont ta' Tivdak fid-demm tiegħek. Jekk int normalment tieħu dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jkun li jibdilhom u jiktiblek mediċina differenti waqt it-trattament tiegħek.

## **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu din il-mediċina.

Tivdak jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf. M'għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila.

Jekk inti mara li qeda tuża Tivdak u tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċettiv effettiv (kontroll tat-twelid) waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara li twaqqaf din il-mediċina. Jekk inti raġel li qed tuża Tivdak u s-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara li tieqaf tieħu din il-mediċina. Kellem lit-tabib tiegħek biex tara liema forom ta' kontraċezzjoni huma tajbin għalik.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider tiegħek u jekk jagħmilx ħsara lit-tarbija tiegħek. M'għandekx tredda' waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li twaqqaf Tivdak.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx waqt it-trattament.

## **3. Kif jingħata Tivdak**

Inti se tingħata Tivdak fi sptar jew klinika, taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-għoti ta' trattamenti bħal dawn.

### **Kemm se tingħata Tivdak**

Id-doża rakkomandata ta' din il-mediċina hija 2 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem (sa massimu ta' 200 mg għal pazjenti ta'  $\geq 100$  kg) li tingħata darba kull 3 ġimgħat. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek bżonn trattamenti.

### **Kif se tingħata Tivdak**

Inti se tingħata Tivdak permezz ta' infużjoni (dripp) ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek, iwaqqaf temporanjament jew iwaqqaf kompletament it-

trattament b'Tivdak jekk ikollok effetti sekondarji. Se jitpoġġew pads keshin fuq għajnejk waqt l-infuzjoni u għal 30 minuta wara l-infuzjoni.

### **Jekk tinsa tiehu doża ta' Tivdak**

Huwa importanti hafna għalik li żżomm l-appuntamenti kollha tiegħek biex tinghata Tivdak. Jekk taqbez appuntament, ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun biex jiskeda d-doża li jmiss tiegħek.

### **Jekk tieqaf tinghata Tivdak**

**M'għandekx twaqqaf** it-trattament b'Tivdak sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek, dan jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji possibbli jistgħu jkunu serji:

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin.

### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):**

- Infjammazzjoni tal-membrana rqiq li tgħatti n-naħa ta' quddiem tal-għajn tiegħek (konguntive) jew is-saff ċar li jgħatti l-habba tal-għajn u l-parti kkulurita tal-għajn tiegħek (keratite).
- Problemi fin-nervituri. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok tirżih, tnefnim, jew sensazzjoni ta' hruq f'idejk jew saqajk jew dgħujfija fil-muskoli.

### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna minn kull 10):**

- Hsara jew ulċerazzjoni tas-saff ċar li jgħatti l-habba tal-għajn u l-parti kkulurita tal-għajn tiegħek (keratite puntjata, keratite ulċerattiva) jew il-membrana rqiq li tgħatti n-naħa ta' quddiem tal-għajn tiegħek (ulċera fil-konguntiva).
- Tebqet il-għajn imdawra 'l ġewwa (entropjon).

### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):**

- Reazzjonijiet severi tal-gilda. Din il-medicina tista' tikkawża reazzjonijiet tal-gilda bħas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (formazzjoni ta' rqajja' ħomor fuq il-gilda) u dermatite bl-inafet (inafet tal-gilda). Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi ta' reazzjoni severa fil-gilda: reazzjonijiet tal-gilda li jidhru qishom ċieki (*target lesions*), raxx jew ħakk li jkompli jiggrava, infaet jew tqaxxir tal-gilda, feriti jew ulċeri li jikkawżaw uġiġh f'ħalqek, fl-imnieher, fil-grizmejn jew fiż-żona ġenitali, deni jew sintomi simili għall-influenza, jew glandoli limfatiċi minfuħin.
- Ċikatriċi jew bidliet fis-saff ċar li jgħatti l-habba tal-għajn u l-parti kkulurita tal-għajn tiegħek (ċikatriċi fil-kornea, degenerazzjoni tal-kornea) jew il-membrana rqiq li tgħatti n-naħa ta' quddiem tal-għajn tiegħek (ċikatriċi fil-konguntiva).
- Infjammazzjoni tal-għajn li tikkawża li tebqet il-għajn tiegħek tehel mal-boċċa tal-għajn tiegħek (simblefaron).

### **Effetti sekondarji oħra possibbli**

Effetti sekondarji oħra huma elenkati hawn taħt. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

**Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):**

- Dardir
- Ħruġ ta' demm mill-immieher (epistassi)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija)
- Dijarea
- Stitikezza
- Tnaqqis fl-aptit
- Għeja (għeja kbira)
- Uġiġħ fiż-żaqq (addominali)
- Raxx
- Għajnejn xotti
- Rimettar
- Deni
- Nuqqas ta' enerġija (astenja)
- Ġilda xotta jew ħakk (prurite)

**Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna minn kull 10):**

- Irritazzjoni fl-għajnejn
- Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropsenja)
- Infjammazzjoni ta' tebqet il-għajn (blefarite) jew tal-glandoli ta' tebqet il-għajn (mejbomjanite)
- Ħakk fl-għajnejn (prurite fl-għajnejn)
- Ħmura fl-għajnejn (iperimija okulari) jew il-membrana rqiq li tgħatti n-naħa ta' quddiem tal-għajn (iperimija fil-konguntiva)
- Infjammazzjoni tat-tessut bejn in-naħa ta' ġewwa ta' tebqet il-għajn u l-parti bajda tal-għajn (episklerite)

**Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna minn kull 100):**

- Ħsara, irritazzjoni, saff ċar imċajjar jew traqqiq tas-saff ċar li jgħatti l-ħabba tal-għajn u l-parti kkulurita tal-għajn (erożjoni tal-kornea, tbajja' ta' kulurant vitali preżenti fil-kornea, keratopatiya, irritazzjoni tal-kornea, opacità tal-kornea, traqqiq tal-kornea)
- Ix-xagħar tal-għajnejn jikber lura lejn l-għajn (trikjasi)
- Deni b'għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropsenja bid-deni)
- Ħsara, nefħa jew infjammazzjoni tal-membrana rqiq li tgħatti n-naħa ta' quddiem tal-għajn (disturb fil-konguntiva, erożjoni tal-konguntiva, barxa fil-konguntiva, edima fil-konguntiva, konguntivite mhux infettiva)
- Nefħa, ħmura jew qoxra ta' tebqet il-għajn (edima ta' tebqet il-għajn, nefħa ta' tebqet il-għajn, eritema ta' tebqet il-għajn, qoxra fil-margini ta' tebqet il-għajn)
- Ix-xagħar tal-għajnejn jaqa' (madarozi)
- Disfunzjoni tal-glandoli ta' tebqet il-għajn (disfunzjoni tal-glandola mejbomjana)
- Nefħa madwar l-għajn (edima periorbitali)
- Boċċa fuq tebqet il-għajn (ċalażjon)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikolluk xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

**5. Kif taħzen Tivdak**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.



Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

M'għandek taħżen l-ebda porzjon tas-soluzzjoni għall-infużjoni li ma ntużax biex jerga' jintuża mill-ġdid. Kull fdal tal-mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Tivdak**

- Is-sustanza attiva hi tisotumab vedotin.
- Kunjett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 40 mg tisotumab vedotin.
- Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 10 mg ta' tisotumab vedotin.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, Sucrose u D-mannitol.

### **Kif jidher Tivdak u l-kontenut tal-pakkett**

Tivdak trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa kejk jew trab lijofilizzat abjad għal abjad maħmuġ.

Tivdak huwa fornut f'kaxxa li fiha kunjett tal-ħġieġ wiehed.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

### **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

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

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

**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 A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

**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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

-----

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

### **Tracċabilità**

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

### **Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti**

#### Rikostituzzjoni f'kunjett ta' doża waħda

1. Segwi l-proċeduri għall-immanigġjar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi.
2. Uża teknika aseptika xierqa għar-rikostituzzjoni u l-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet tad-dożaġġ.
3. Ikkalkula d-doża rakkomandata bbażi tal-piż tal-ġisem attwali tal-pazjent biex tiddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa.
4. Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 40 mg b'4 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni, li jirriżulta f'10 mg/mL Tivdak.
5. Dawwar kull kunjett bil-mod sakemm il-kontenut ikun inhall kompletament. Halli l-kunjett(i) rikostitwit(i) joqgħod/joqogħdu. Thawwadx il-kunjett. Tesponix għad-dawl tax-xemx dirett.
6. Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa isfar fil-kannella u bla frak viżibbli. Armi kwalunkwe kunjett bi frak viżibbli jew tibdil fil-kulur.
7. Abbażi tal-ammont tad-doża kkalkulat, is-soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) għandha tiżdied immedjatament mal-borża tal-infużjoni. Dan il-prodott ma fihx preżervattiv. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-kunjetti rikostitwiti jistgħu jinħażnu għal mhux aktar minn 24 siegħa fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew f'temperatura ambjentali (9 °C sa 25 °C) sa massimu ta' 8 sigħat qabel id-dilwizzjoni. Tagħmlux fil-friża. Armi l-kunjetti mhux użati bis-soluzzjoni rikostitwita meta jgħaddi ż-żmien ta' hażna rakkomandat.

#### Dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni

8. Iġbed l-ammont tad-doża kkalkulata ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett(i) u ttrasferixxi f'borża tal-infużjoni.
9. Iddilwixxi Tivdak b'waħda minn dawn li ġejjin: dextrose 50 mg/mL (5%), sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), jew Lactated Ringer's soluzzjoni għall-injezzjoni. Id-daqs tal-borża tal-infużjoni għandu jippermetti biżżejjed dilwent biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 0.7 mg/mL sa 2.4 mg/mL Tivdak.
10. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqleb il-borża ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx il-borża. Tesponix għad-dawl tax-xemx dirett.
11. Spezzjona l-borża tal-infużjoni viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur qabel l-użu. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa isfar fil-kannella u bla frak viżibbli. Tużax il-borża tal-infużjoni jekk ikun osservat li hemm xi frak jew tibdil fil-kulur.
12. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jibqa' fil-kunjetti ta' doża waħda.

#### Għoti

13. Ikkonferma l-ghoti ta' qtar għall-ghajnejn li fih sterojdi u li jdejjaq l-arterji u l-vini (ara sezzjoni 4.2).
14. Applika pads keshin fuq l-ghajn kollha fuq iż-żewġ naħat wara l-ghoti tal-qtar għall-ghajnejn li jdejjaq l-arterji u l-vini, hallihom waqt l-infużjoni u sa 30 minuta wara l-infużjoni. Ibdel il-pads keshin kif meħtieġ matul l-infużjoni biex tiżgura li ż-żona tal-ghajnejn tibqa' kiesha (ara sezzjoni 4.2).

15. Aġti l-infużjoni immedjatement fuq perjodu ta' 30 minuta minn go pajp ġol-vina li jkun fih filtru fil-pajp ta' 0.2 µm.
16. Jekk l-infużjoni ma tinghatax immedjatement, aħżen is-soluzzjoni dilwita ta' Tivdak fi friġġ kif speċifikat fit-Tabella 1. Armi jekk il-ħin tal-ħażna jaqbeż dawn il-limiti. Tagħmlux fil-friża. Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita ta' Tivdak tinghata kompletament fi żmien 4 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

**Tabella 1: Il-kondizzjonijiet tal-ħażna fi friġġ tas-soluzzjoni dilwita ta' Tivdak**

| Solvent użat għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni | Kondizzjonijiet tal-ħażna tas-soluzzjoni dilwita ta' Tivdak (inkluż il-ħin tal-infużjoni) |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)                   | Sa 18-il siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.                                           |
| Injezzjoni ta' dextrose 50 mg/mL (5%)                           | Sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.                                              |
| Injezzjoni ta' lactated ringer's                                | Sa 12-il siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.                                           |

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.