

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tivdak 40 mg em pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 40 mg de tisotumab vedotina.

Após a reconstituição, cada ml de solução para perfusão contém 10 mg de tisotumab vedotina.

Tisotumab vedotina é constituído por um anticorpo IgG1-kappa totalmente humano, conjugado com monometil auristatina E (MMAE) através de um ligante vc (valina-citrulina) clivável por protease.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó compacto ou solto liofilizado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tivdak em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com cancro do colo do útero recidivante ou metastático com progressão da doença durante ou após a terapêutica sistémica (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tivdak deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapias oncológicas. Antes da primeira perfusão, e conforme clinicamente indicado, um oftalmologista deve realizar um exame oftalmológico, incluindo avaliação da acuidade visual e biomicroscopia (ver "Cuidado ocular" no fim desta secção e na secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada de Tivdak é de 2 mg/kg (até um máximo de 200 mg para doentes ≥ 100 kg) a cada 3 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Modificações da dose

O esquema recomendado para a redução da dose de Tivdak é disponibilizado na Tabela 1. Tivdak deve ser permanentemente descontinuado em doentes que não consigam tolerar 0,9 mg/kg.

Tabela 1: Esquema para redução da dose

	Nível da dose
Dose inicial	2 mg/kg (até um máximo de 200 mg)
Primeira redução da dose	1,3 mg/kg (até um máximo de 130 mg)
Segunda redução da dose	0,9 mg/kg (até um máximo de 90 mg)

As modificações da dose recomendada em caso de reações adversas são apresentadas na Tabela 2. Os doentes devem ser encaminhados para um oftalmologista o mais rápido possível, no sentido de avaliar o aparecimento ou agravamento de sintomas oftalmológicos (ver secção 4.4).

Tabela 2: Modificações da dose

Reação adversa	Gravidade*	Ocorrência	Modificação da dose
Queratite	Grau 1	Qualquer uma	Suspender a dose até atingir a estabilidade clínica. Retomar o tratamento com a mesma dose.
	Grau 2	Primeira ocorrência	Suspender a dose até a gravidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar o tratamento com o nível de dose mais baixo seguinte.
		Segunda ocorrência	Suspender a dose até a gravidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar o tratamento com o nível de dose mais baixo seguinte. Se a gravidade não regredir para Grau 1 ou inferior, descontinuar permanentemente.
		Terceira ocorrência	Descontinuar permanentemente.
	Grau 3 ou 4	Qualquer uma	Descontinuar permanentemente.
Úlcera da conjuntiva	Grau 1 ou 2	Primeira ocorrência	Suspender a dose até atingir a estabilidade clínica. Retomar o tratamento com o nível de dose mais baixo seguinte.
		Segunda ocorrência ou posteriores	Suspender a dose até atingir a estabilidade clínica. Retomar o tratamento com o nível de dose mais baixo seguinte. Se não se registar estabilização ou melhoria, descontinuar permanentemente.
	Grau 3 ou 4	Qualquer uma	Descontinuar permanentemente.
Cicatrizes na conjuntiva ou na córnea ou simbléfaro	Qualquer grau	Qualquer uma	Descontinuar permanentemente.

Reação adversa	Gravidade*	Ocorrência	Modificação da dose
Conjuntivite e outras reações oculares	Grau 1	Qualquer uma	Suspender a dose até atingir a estabilidade clínica. Retomar o tratamento com a mesma dose.
	Grau 2	Primeira ocorrência	Suspender a dose até a gravidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar o tratamento com a mesma dose.
		Segunda ocorrência	Suspender a dose até a gravidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar o tratamento com o nível de dose mais baixo seguinte. Se a gravidade não regredir para Grau 1 ou inferior, descontinuar permanentemente.
		Terceira ocorrência	Descontinuar permanentemente.
	Grau 3 ou 4	Qualquer uma	Descontinuar permanentemente.
Neuropatia periférica	Grau 2 ou 3	Qualquer uma (reação inicial ou agravamento de condição pré-existente)	Suspender a dose até a gravidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar o tratamento com o nível de dose mais baixo seguinte.
	Grau 4	Qualquer uma	Descontinuar permanentemente.
Reações adversas cutâneas graves (incluindo Síndrome de Stevens-Johnson [SJS])	Suspeita (qualquer grau)	Qualquer uma	Suspender a dose imediatamente e consultar um especialista para confirmação do diagnóstico.
	Grau 3 ou 4 confirmado	Qualquer uma	Descontinuar permanentemente.

*A toxicidade foi classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos *do National Cancer Institute*, Versão 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), em que Grau 1 corresponde a "ligeira", Grau 2 a "moderada", Grau 3 a "grave" e Grau 4 a "potencialmente fatal"

Doses esquecidas

Em caso de omissão de uma dose programada de Tivdak, esta deve ser administrada logo que possível. O esquema de administração deve ser ajustado, de modo a manter o intervalo adequado entre doses.

Cuidado ocular

Os doentes devem cumprir as seguintes recomendações para reduzir o risco de reações adversas oculares (ver secção 4.4).

Avaliação ocular realizada por um profissional de saúde

Antes de cada perfusão, o profissional de saúde deve examinar os olhos do doente, o que inclui a avaliação do movimento normal dos olhos, e questioná-lo sobre quaisquer sinais ou sintomas oculares. O doente deve ser encaminhado para um oftalmologista em caso de quaisquer sinais ou sintomas oculares (ver secção 4.4).

Colírio com corticosteroides sem conservantes de aplicação tópica (p. ex., dexametasona 0,1% 3 vezes ao dia ou equivalente, conforme prescrito)

Os doentes devem ser instruídos a administrar 1 gota em cada olho 3 vezes ao dia, começando 1 dia antes de cada perfusão, e a continuar a administrar conforme prescrito durante 3 dias após cada perfusão.

Colírio vasoconstritor sem conservantes de aplicação tópica (p. ex., 3 gotas de tartarato de brimonidina 0,2% em cada olho ou equivalente, conforme prescrito)

As gotas devem ser administradas em cada olho imediatamente antes de cada perfusão.

Máscaras de arrefecimento

Após a administração do colírio, devem aplicar-se compressas oculares de arrefecimento antes do início da perfusão, as quais devem, também, ser utilizadas durante a perfusão e por um período de 30 minutos após a mesma.

Colírio lubrificante sem conservantes de aplicação tópica

Os doentes devem ser instruídos a administrar colírio lubrificante várias vezes ao dia durante o tratamento e durante 30 dias após a última dose de Tivdak.

Lentes de contacto

Os doentes devem ser aconselhados a evitar a utilização de lentes de contacto durante todo o tratamento, salvo indicação em contrário por parte do seu oftalmologista.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [ClCr] > 60 -90 ml/min) ou moderado (ClCr 30-60 ml/min). Tisotumab vedotina não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ClCr 15- < 30 ml/min) ou doença renal terminal (ClCr < 15 ml/min) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ limite superior do normal [LSN] e qualquer valor de aspartato aminotransferase [AST], ou bilirrubina total $\leq$ LSN e AST $>$ LSN, tal como definido utilizando os critérios do *National Cancer Institute* para compromisso hepático). Contudo, como é de esperar que a exposição aumente em doentes com compromisso hepático ligeiro, aconselha-se precaução ao tratar doentes com compromisso hepático ligeiro. Tisotumab vedotina não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tivdak em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Tivdak destina-se a ser utilizado por via intravenosa. A dose recomendada tem de ser administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos. Tisotumab vedotina não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou em bólus.

Para instruções acerca da reconstituição e a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas oculares

Ocorreram reações adversas oculares em doentes tratados com tisotumab vedotina em todos os estudos clínicos com doentes com cancro do colo do útero (ver secção 4.8). As reações adversas oculares mais frequentes foram conjuntivite, olho seco, queratite e blefarite.

Antes da primeira perfusão, e conforme clinicamente indicado, os doentes devem ser referenciados para um oftalmologista, de modo a serem submetidos a um exame oftalmológico completo (incluindo avaliação da acuidade visual e biomicroscopia). Antes de cada perfusão, o profissional de saúde deve examinar os olhos do doente, o que inclui a avaliação do movimento normal dos olhos, e questioná-lo sobre quaisquer sinais ou sintomas oculares. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao aparecimento ou agravamento de sinais e sintomas oculares e referenciados para um oftalmologista o mais rápido possível, se necessário. Os doentes devem ser instruídos a reportar de imediato o aparecimento ou agravamento de quaisquer sinais ou sintomas oculares. A administração de Tivdak deve ser suspensa, reduzida ou permanentemente descontinuada com base na gravidade da reação adversa (ver secção 4.2).

Os doentes devem cumprir as recomendações presentes na subsecção "Cuidado ocular" da secção 4.2 para reduzir o risco de reações adversas oculares (ver secção 4.2).

Neuropatia periférica

Ocorreu neuropatia periférica com tisotumab vedotina, incluindo acontecimentos de Grau 3 (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas gerais de neuropatia, tais como parestesia, sensação de formiguelo ou ardor, dor neuropática, fraqueza muscular ou disestesia. Poderá ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar permanentemente a administração de Tivdak a doentes em que se verifique o aparecimento ou agravamento da neuropatia periférica (ver secção 4.2).

Reações adversas cutâneas graves

Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo acontecimentos de SJS fatais ou potencialmente fatais, em doentes tratados com tisotumab vedotina. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves, que incluem lesões em alvo, agravamento de reações cutâneas, formação de bolhas ou descamação da pele, feridas na boca, nariz, garganta ou zona genital, febre ou sintomas gripais e gânglios linfáticos inchados. Se ocorrerem sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves, a administração de Tivdak deve ser imediatamente suspensa até ser determinada a etiologia da reação. Recomenda-se a realização de uma consulta prévia com um especialista, de modo a garantir uma maior precisão do diagnóstico e uma gestão adequada. Tivdak deve ser permanentemente descontinuado em caso de confirmação de reações adversas cutâneas graves de Grau 3 ou 4, incluindo SJS (ver secção 4.2).

Toxicidade embriofetal

Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos em animais, tisotumab vedotina pode causar efeitos nefastos no feto quando administrado a mulheres grávidas, incluindo toxicidade

embriofetal e malformações estruturais (ver secções 4.6 e 5.3). O estado de gravidez das mulheres em idade fértil deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento com Tivdak. As mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Tivdak e durante 2 meses após a última dose (ver secção 4.6).

Doentes excluídos dos estudos clínicos

Foram excluídos dos estudos clínicos doentes com as seguintes condições: doença da superfície ocular ativa clinicamente significativa, quaisquer episódios anteriores de conjuntivite cicatricial ou SJS ocular, neuropatia periférica de Grau ≥ 2 , problemas ou riscos hemorrágicos clinicamente significativos ou riscos cardiovasculares (ver secção 5.1).

Na ausência de dados, tisotumab vedotina deve ser utilizado com precaução nestas populações, após consideração cuidadosa do potencial benefício-risco caso a caso.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com tisotumab vedotina.

Inibidores, substratos e indutores da CYP3A4

Estudos de interações medicamentosas

Estudos clínicos

Inibidores potentes da CYP3A4: cetoconazol (um inibidor potente da CYP3A4) coadministrado com outro conjugado anticorpo-fármaco (CAF) que contém MMAE aumentou a exposição a MMAE, sem alteração da exposição ao CAF. É provável que a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 com tisotumab vedotina resulte em efeitos semelhantes no MMAE e no CAF não conjugados. Aconselha-se precaução em caso de tratamento com inibidores potentes da CYP3A4. Os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto à ocorrência de reações adversas quando tisotumab vedotina é administrado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., boceprevir, claritromicina, cobicistate, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol).

Indutores potentes da CYP3A4: rifampicina (um indutor potente da CYP3A4) coadministrada com outro CAF que contém MMAE diminuiu a exposição a MMAE, sem alteração da exposição ao CAF. É provável que a utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 com tisotumab vedotina resulte em efeitos semelhantes no MMAE e no CAF não conjugados.

Substratos da CYP3A4 sensíveis: outro CAF que contém MMAE coadministrado com midazolam (um substrato da CYP3A4 sensível) não afetou a exposição do midazolam. De forma semelhante, não é expectável que tisotumab vedotina altere a exposição de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP3A4.

Estudos in vitro

Sistemas de transportadores: MMAE é um substrato da glicoproteína-P (gp-P), mas não um inibidor da gp-P.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/métodos contraceptivos em mulheres e homens

O estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento com Tivdak. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante até, pelo menos, 2 meses após a interrupção do tratamento.

Os homens com parceiras com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose de Tivdak.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de tisotumab vedotina em mulheres grávidas.

Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos em animais, tisotumab vedotina pode causar danos embriofetais quando administrado a mulheres grávidas, incluindo toxicidade embriofetal e malformações estruturais (ver secção 5.3).

Tivdak não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher requeira tratamento com tisotumab vedotina.

Amamentação

Desconhece-se se tisotumab vedotina é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Deve descontinuar-se a amamentação durante o tratamento com Tivdak e durante, pelo menos, 3 semanas após a última dose.

Fertilidade

Com base nos resultados dos estudos em animais, tisotumab vedotina pode comprometer a fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tisotumab vedotina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Devido a potenciais reações adversas, tais como reações adversas oculares e neuropatia periférica (ver secções 4.4 e 4.8), os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir e utilizar máquinas, até terem a certeza de que Tivdak não os afeta adversamente. Deve ter-se em consideração o estado clínico do doente ao avaliar a sua capacidade de realizar tarefas que requerem capacidade de decisão e capacidades motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências de todos os acontecimentos adversos identificados em 425 doentes expostos a, pelo menos, uma dose de tisotumab vedotina 2 mg/kg por via intravenosa durante uma duração mediana de 3,7 meses em estudos clínicos.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 25\%$) foram neuropatia periférica (39%), náuseas (37%), epistaxe (33%), conjuntivite (32%), alopecia (31%), anemia (27%) e diarreia (25%).

Ocorreram reações adversas graves (Grau ≥ 3) em 56% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) foram anemia (10%), neuropatia periférica (6%), fadiga (5%), dor abdominal (3%), neutropenia (3%), vômitos (2%), astenia (2%) e diarreia (2%).

Ocorreram reações adversas muito graves em 37% dos doentes. As reações adversas muito graves mais frequentes ($\geq 2\%$) foram dor abdominal (2%), obstipação (2%), pirexia (2%), neuropatia periférica (2%) e vômitos (2%). Em 2% dos doentes ocorreram reações adversas fatais.

Ocorreram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento em 15% dos doentes a

receber tisotumab vedotina; as reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento ($\geq 2\%$) foram neuropatia periférica (7%), conjuntivite (2%) e queratite (2%).

Ocorreram reações adversas que levaram à interrupção da dose em 37% dos doentes; as reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose ($\geq 2\%$) foram conjuntivite (6%), neuropatia periférica (6%) e queratite (3%).

Ocorreram reações adversas que levaram à redução da dose em 25% dos doentes; as reações adversas mais frequentes que levaram à redução da dose ($\geq 2\%$) foram neuropatia periférica (6%), conjuntivite (5%) e queratite (3%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos com tisotumab vedotina estão listadas por Classe de sistemas de órgãos e Termo preferido do MedDRA (ver Tabela 3). Em cada Classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas nas seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 3: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia
	Frequentes	Neutropenia
	Pouco frequentes	Neutropenia febril
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia periférica ¹
Afeções oculares	Muito frequentes	Conjuntivite, olho seco ² , queratite
	Frequentes	Irritação ocular ³ , blefarite, queratite pontuada, queratite ulcerativa, prurido ocular, hiperemia ocular, úlcera conjuntival, entropião, hiperemia conjuntival, episclerite, meibomite
	Pouco frequentes	Erosão corneana, triquíase, presença de coloração com corante vital na córnea, cicatriz conjuntival, queratopatia, distúrbio conjuntival, erosão conjuntival, edema da pálpebra, madarose, disfunção das glândulas de Meibomius, edema periorbital, simbléfaro, calázio, abrasão conjuntival, edema conjuntival, degenerescência conjuntival, irritação da córnea, opacidade da córnea, cicatriz corneana, diminuição da espessura da córnea, eritema da pálpebra, crostas nas margens da pálpebra, conjuntivite não infecciosa, tumefação da pálpebra
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Epistaxe
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas ⁴ , diarreia ⁵ , obstipação, dor abdominal ⁶ , vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Alopecia, erupção cutânea ⁷ , prurido
	Pouco frequentes	Eritema multiforme, dermatite bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reação adversa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, pirexia, astenia

¹Neuropatia periférica inclui neuropatia sensitiva periférica, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensomotora periférica, fraqueza muscular, neuropatia motora periférica, hipostesia, perturbação da marcha, neuralgia, sensação de ardor, polineuropatia desmielinizante, neurotoxicidade, polineuropatia, perda sensorial e sensação de ardor na pele

²Olho seco inclui olho seco e hipersecreção lacrimal

³Irritação ocular inclui corrimento ocular, dor ocular, irritação ocular e edema do olho

⁴Náuseas inclui náuseas e vômitos

⁵Diarreia inclui diarreia e gastroenterite

⁶Dor abdominal inclui dor abdominal, dor no abdómen superior, mal-estar abdominal, dor no baixo-ventre e hipersensibilidade dolorosa do abdómen

⁷Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, eritema, eczema, erupção maculosa, dermatite acneiforme, erupção pustulosa, urticária, dermatite, dermatite alérgica, erupção eritematosa, irritação cutânea e toxicidade cutânea

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas oculares

Ocorreram reações adversas oculares em 55% dos 425 doentes com cancro do colo do útero que receberam tisotumab vedotina em todos os estudos clínicos. As reações adversas oculares mais frequentes foram conjuntivite (32%), olho seco (17%), queratite (12%) e blefarite (5%). Ocorreram reações adversas oculares de Grau 3 em 3% dos doentes. Foram notificados casos de queratite ulcerosa de Grau 3 em 1,2% dos doentes. Ocorreram reações adversas oculares de Grau 4 em 0,2% dos doentes, incluindo queratite ulcerosa.

A mediana de tempo de surgimento do primeiro acontecimento de qualquer reação adversa ocular foi de 1,2 meses (intervalo: 0 a 17,1). As reações adversas oculares levaram à descontinuação do tratamento em 6%, à interrupção da dose em 13% e à redução da dose em 12% dos doentes. Dos doentes que experienciaram reações adversas oculares, 59% tiveram uma resolução completa e 31% tiveram uma melhoria parcial no último seguimento. Dos doentes com reações adversas oculares ativas no último seguimento, 28% dos doentes tinham Grau 1 máximo, 10% tinham Grau 2 máximo e 3% tinham Grau 3 máximo. Nos doentes nos quais ocorreu resolução dos acontecimentos, a mediana de tempo para a resolução foi de 0,59 meses (intervalo: 0 a 12,6) (ver secção 4.4).

Neuropatia periférica

Ocorreu neuropatia periférica em 39% dos 425 doentes com cancro do colo do útero que receberam tisotumab vedotina nos estudos clínicos; 6% era de Grau 3. Os acontecimentos de neuropatia periférica de todos os graus mais frequentes foram neuropatia sensitiva periférica (23%), neuropatia periférica (5%), parestesia (4%) neuropatia sensomotora periférica (3%) e fraqueza muscular (3%).

A mediana de tempo de surgimento do primeiro acontecimento de neuropatia periférica de qualquer grau foi de 2,4 meses (intervalo: 0 a 11,3). Dos doentes que experienciaram neuropatia periférica, 18% tiveram uma resolução completa e 21% tiveram uma melhoria parcial no último seguimento. Dos doentes com neuropatia periférica ativa no último seguimento, 45% dos doentes tinham Grau 1 máximo, 27% tinham Grau 2 máximo e 10% tinham Grau 3 máximo. Nos doentes nos quais ocorreu resolução dos acontecimentos, a mediana de tempo para a resolução foi de 0,72 meses (intervalo: 0 a 20,7) (ver secção 4.4).

Reações adversas cutâneas graves

Ocorreram reações adversas cutâneas graves em 1,6% dos 425 doentes com cancro do colo do útero que receberam tisotumab vedotina em todos os estudos clínicos, incluindo eritema multiforme (0,7%), dermatite bolhosa (0,5%) e SJS (0,5%). Ocorreram reações adversas cutâneas graves de Grau ≥ 3 em 0,5% dos doentes, incluindo 1 doente que teve um *outcome* fatal.

A mediana de tempo de surgimento do primeiro acontecimento de reações adversas cutâneas graves foi de 0,2 meses (intervalo: 0,1 a 0,9). Dos doentes que experienciaram reações adversas cutâneas graves, 43% tiveram uma resolução completa no último seguimento. Nos doentes nos quais ocorreu resolução dos acontecimentos, a mediana de tempo para a resolução foi de 0,79 meses (intervalo: 0,5 a 2,3).

Reações adversas gastrointestinais

Náuseas, diarreia, obstipação, dor abdominal e vômitos foram as perturbações gastrointestinais mais frequentes de todos os graus notificadas nos 425 doentes com cancro do colo do útero que receberam tisotumab vedotina. As náuseas ocorreram em 37% dos doentes e foram de Grau ≥ 3 em 1% dos doentes. A diarreia ocorreu em 25% dos doentes e foi de Grau ≥ 3 em 2% dos doentes. A obstipação ocorreu em 24% dos doentes e foi de Grau ≥ 3 em 1% dos doentes. A dor abdominal ocorreu em 22% dos doentes e foi de Grau ≥ 3 em 3% dos doentes. Os vômitos ocorreram em 20% dos doentes e foram de Grau ≥ 3 em 2% dos doentes.

Populações especiais

Idosos

Entre os 425 doentes com cancro do colo do útero que receberam tisotumab vedotina em todos os estudos clínicos, 60 (14%) tinham ≥ 65 anos de idade. Ocorreram reações adversas de Grau ≥ 3 em 60% dos doentes com ≥ 65 anos de idade e em 55% dos doentes com < 65 anos de idade. Ocorreram reações adversas graves em 35% dos doentes com ≥ 65 anos de idade e em 38% dos doentes com < 65 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Desconhece-se qualquer antídoto para uma sobredosagem com tisotumab vedotina. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado de perto quanto a reações adversas e deve ser administrado tratamento de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos; outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX23

Mecanismo de ação

Tisotumab vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco (CAF) dirigido ao fator tecidual (FT), uma proteína de superfície celular expressa em níveis elevados em diversos tumores sólidos em relação ao tecido normal. A molécula de pequena dimensão, MMAE, é um agente disruptor de microtúbulos, ligado ao anticorpo através de um ligante clivável por protease. Tisotumab vedotina liga-se às células tumorais que expressam o FT, o complexo CAF-FT é internalizado e ocorre libertação local de MMAE através de clivagem proteolítica. O MMAE rompe a rede de microtúbulos das células em divisão ativa, levando à interrupção do ciclo celular e à morte celular por apoptose.

Foram demonstradas citotoxicidade direta nas células que expressam o FT, citotoxicidade por efeito de proximidade, citotoxicidade celular dependente de anticorpos, fagocitose celular dependente de anticorpos e morte celular imunogénica *in vitro* com tisotumab e/ou tisotumab vedotina.

Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármacos (AAF) com frequência (5% em todos os estudos clínicos). Não foram observadas evidências do impacto dos AAF na farmacocinética, eficácia ou segurança. No entanto, os dados existentes ainda são limitados.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de tisotumab vedotina (2 mg/kg a cada 3 semanas) no intervalo QTc foi avaliado em 153 doentes. Na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas, tisotumab vedotina não teve qualquer efeito clinicamente significativo no prolongamento do QTc.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro do colo do útero

SGNTV-003

A eficácia de tisotumab vedotina foi avaliada num estudo de fase 3, em regime aberto, multicêntrico e aleatorizado (SGNTV-003) em 502 doentes com cancro do colo do útero recidivante ou metastático, que tinham recebido um ou dois regimes terapêuticos sistémicos prévios, que incluíram quimioterapia dupla (eram permitidos doentes sem exposição prévia à platina) com ou sem bevacizumab e um agente anti-PD-1/PD-L1, se elegível e disponível. Os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 para receber tisotumab vedotina 2 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas ou quimioterapia à escolha do investigador (topotecano, vinorelbina, gemcitabina, irinotecano ou pemetrexedo), até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o índice de desempenho do ECOG (0 vs. 1), administração prévia de bevacizumab (sim vs. não), região (EUA, UE, Outra) e administração prévia de anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (sim vs. não). Foram realizadas avaliações da resposta do tumor a cada 6 semanas durante as primeiras 30 semanas, e a cada 12 semanas daí em diante.

Os doentes eram excluídos do estudo se tivessem histologias neuroendócrinas, linfoides ou sarcomatoides primárias, doença da superfície ocular ativa clinicamente significativa, quaisquer episódios anteriores de conjuntivite cicatricial ou SJS ocular, neuropatia periférica de Grau ≥ 2 ou problemas ou riscos hemorrágicos clinicamente significativos, incluindo coagulopatias conhecidas, hemorragia alveolar difusa por vasculite e diátese hemorrágica conhecida ou problemas ou riscos cardiovasculares significativos.

O *endpoint* primário do estudo foi sobrevivência global (SG). Os principais *endpoints* secundários foram sobrevivência livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva confirmada (ROC), tal como avaliado pelo investigador através de RECIST v1.1.

Dos 502 doentes aleatorizados, a idade mediana foi de 50 anos (intervalo: 26 a 80); 49% eram caucasianos, 36% eram asiáticos e 2% eram negros. Dezassete por cento dos doentes tinham ≥ 65 anos. Vinte por cento dos doentes eram hispânicos ou latinos. Sessenta e três por cento dos doentes tinham carcinoma pavimentocelular, 32% tinham adenocarcinoma e 5% tinham histologia adenoescamosa. O índice de desempenho do ECOG era de 0 (54%) ou 1 (46%). Sessenta e um por cento dos doentes tinham recebido 1 linha prévia de terapia sistémica e 38% tinham recebido 2 linhas prévias de terapia sistémica. Seis doentes (1,2%) não tinham recebido e 496 doentes (99%) tinham recebido tratamento prévio com quimioterapia com platina no âmbito de recidiva ou metastização. Sessenta e quatro por cento dos doentes tinham recebido bevacizumab e 27% dos doentes tinham recebido anti-PD-1 ou anti-PD-L1 como parte da sua terapia sistémica anterior.

Numa duração mediana de seguimento de 10,8 meses (IC de 95%: 10,3 a 11,6), o SGNTV-003 demonstrou melhoria estatisticamente significativa na SG, na SLP e na ROC dos doentes tratados com tisotumab vedotina, em comparação com a quimioterapia. Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 4 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 4. Resultados da eficácia no estudo SGNTV-003

Tabela 1: Resultados da eficácia no estudo SOFIA-1002		
Endpoint	Tisotumab vedotina N=253	Quimioterapia N=249
Sobrevivência global		
Número (%) de doentes com acontecimentos	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediana em meses (IC de 95%)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Razão de riscos (IC de 95%)	0,70 (0,54; 0,89)	
Valor p bilateral	0,0038 ¹	
Sobrevivência livre de progressão²		
Número (%) de doentes com acontecimentos	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediana em meses (IC de 95%)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Razão de riscos (IC de 95%)	0,67 (0,54; 0,82)	
Valor p bilateral	< 0,0001 ³	
Taxa de resposta objetiva confirmada (RC + RP)²		
ROC (%) (IC de 95%)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Duração da resposta⁴		
Mediana em meses (IC de 95%)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NA)

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; NA = não alcançada; ROC = taxa de resposta objetiva; RP = resposta parcial.

¹O limite da relevância estatística é de 0,0226 (bilateral)

²Avaliada com base na análise do investigador através de RECIST v1.1

³O limite da relevância estatística é de 0,0453 (bilateral)

⁴Com base em doentes com uma melhor resposta objetiva como resposta completa ou parcial confirmada (n=45 para tisotumab vedotina, n=13 para quimioterapia)

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência global

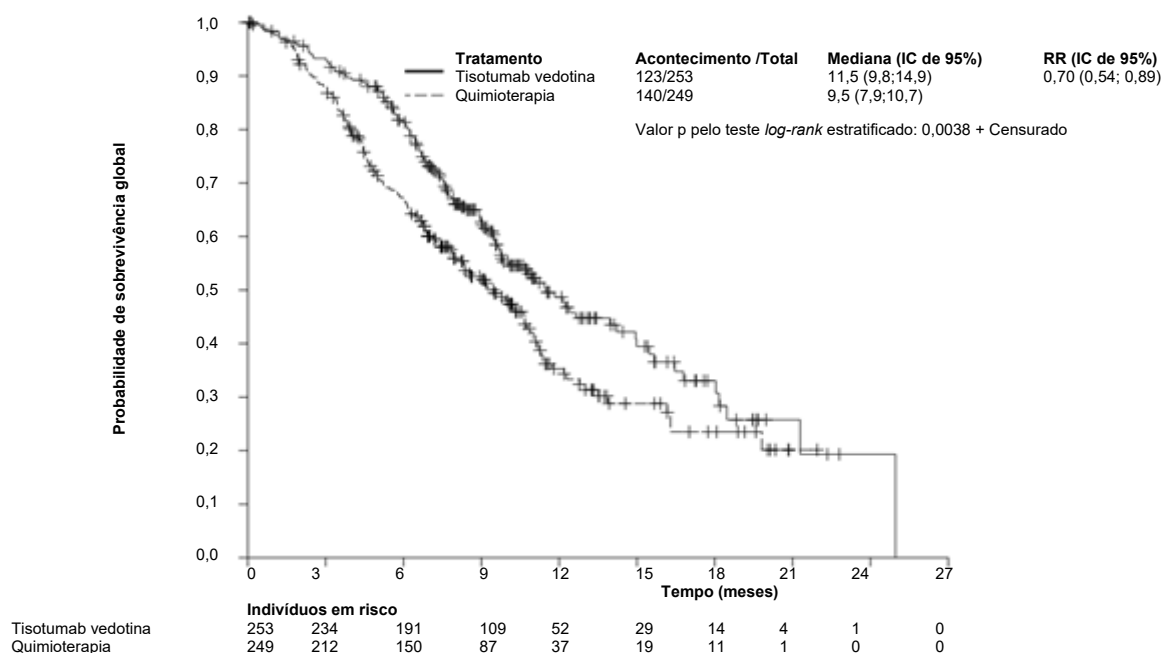
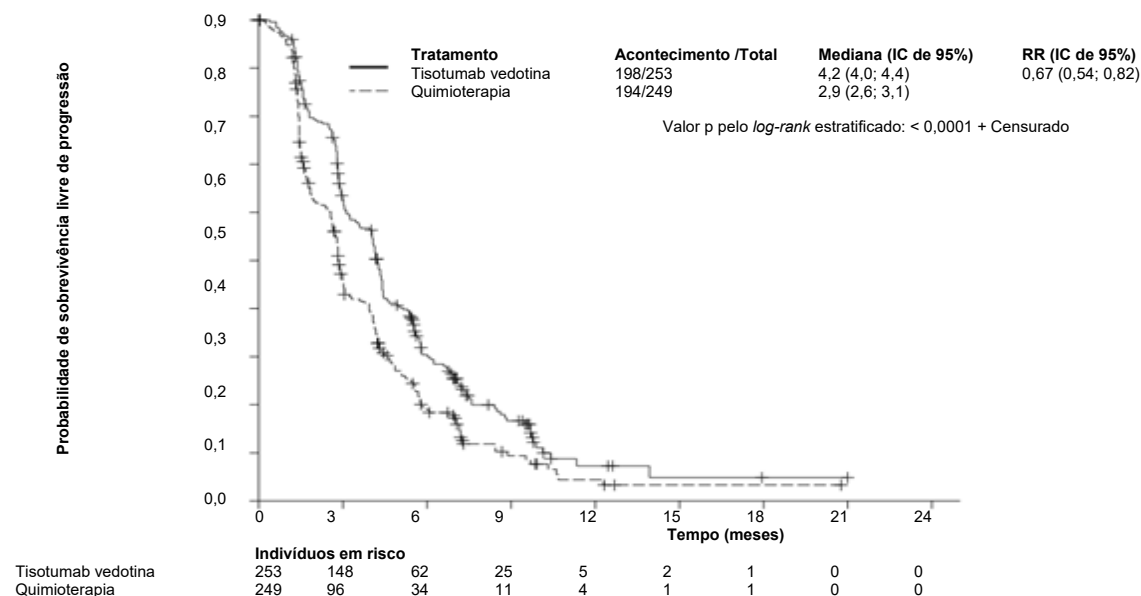


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão



Os resultados da eficácia para a SG e a SLP foram, de uma forma geral, consistentes em diferentes subgrupos de doentes pré-especificados.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tivdak em todos os subgrupos da população pediátrica para cancro do colo do útero (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, o volume central da distribuição de tisotumab vedotina estimou-se ser de 3,10 l.

In vitro, a ligação de MMAE às proteínas plasmáticas humanas variou entre 68% e 82%.

Biotransformação

O catabolismo de tisotumab vedotina não foi estudado em humanos. No entanto, é expectável que sofra catabolismo em pequenos péptidos, aminoácidos, MMAE não conjugado e metabolitos relacionados com MMAE não conjugado. Tisotumab vedotina liberta MMAE através de clivagem proteolítica e o MMAE é metabolizado principalmente pela CYP3A4 *in vitro*. Dados *in vivo* em animais e humanos sugerem que apenas uma pequena fração do MMAE libertado pelo tisotumab vedotina é metabolizada. Os níveis de metabolitos de MMAE não foram medidos em plasma humano.

Eliminação

Com base na análise farmacocinética populacional, a semivida terminal mediana do tisotumab vedotina é de, aproximadamente, 4,04 dias e a semivida terminal de MMAE é de, aproximadamente, 2,56 dias. A depuração linear de tisotumab vedotina estimou-se ser de 1,42 l/dia e, após a administração de uma dose de 2 mg/kg, estima-se que, aproximadamente, 60% da dose seja eliminada por depuração linear (*clearance*, CL). A depuração de MMAE não conjugado estimou-se ser de 42,8 l/dia. A eliminação de MMAE pareceu ser limitada pela sua taxa de libertação por parte do tisotumab vedotina.

Excreção

A excreção de tisotumab vedotina não foi totalmente caracterizada. Após uma dose única de outro CAF que contém MMAE, 17% do MMAE total administrado foi recuperado nas fezes e 6% na urina durante um período de 1 semana, principalmente como fármaco inalterado. Espera-se um perfil de excreção semelhante de MMAE após a administração de tisotumab vedotina.

Populações específicas

Idosos

Com base na análise farmacocinética populacional, a idade (dos 21 aos 81 anos) não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de tisotumab vedotina.

Género

Com base na análise farmacocinética populacional, o género não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de tisotumab vedotina.

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas exposições a tisotumab vedotina e a MMAE em doentes com compromisso renal ligeiro (clearance da creatinina; $\text{ClCr} > 60\text{-}90$ ml/min, $n=142$) ou moderado (ClCr 30-60 ml/min, $n=42$), em comparação com doentes com função renal normal. Desconhece-se o efeito do compromisso renal grave ou da doença renal em fase terminal com ou sem diálise na farmacocinética de tisotumab vedotina e de MMAE não conjugado.

Compromisso hepático

Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas exposições a tisotumab vedotina em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a $1,5 \times \text{LSN}$ e qualquer valor de AST ou bilirrubina total $\leq \text{LSN}$ e $\text{AST} > \text{LSN}$, $n=58$), em comparação com doentes com função hepática normal, ao passo que as exposições a MMAE foram 37% superiores em doentes com compromisso hepático ligeiro, quando comparado com doentes com uma função hepática normal. Desconhece-se o efeito do compromisso hepático moderado ou grave ou do transplante hepático na farmacocinética de tisotumab vedotina e de MMAE não conjugado.

Relações farmacocinética/farmacodinâmica

Numa análise exposição-resposta, com base na administração de 2 mg/kg a cada 3 semanas, uma exposição mais elevada a tisotumab vedotina foi associada a uma incidência superior de algumas reações adversas (p. ex., reações adversas oculares de Grau ≥ 2) e uma exposição mais baixa foi associada a menor eficácia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Foram realizados estudos de toxicidade de dose repetida com tisotumab vedotina para 2,3 a 4,3 vezes a área sob a curva (AUC) humana com a dose clínica recomendada. Foram observadas lesões cutâneas num estudo de dose repetida com ≥ 3 mg/kg em macacos (13 semanas). As alterações cutâneas foram totalmente reversíveis após um período de recuperação de 6 semanas. Tanto em ratos como em macacos *cynomolgus*, a administração de MMAE e tisotumab vedotina (apenas macacos doseados com ≥ 3 mg/kg) levou a toxicidade reversível da medula óssea e a efeitos nas células do sangue periférico associados. Foi observada vermelhidão ou tumefação ocular e da conjuntiva (com ou sem corrimento) e/ou conjuntivite após o tratamento com tisotumab vedotina em macacos com 5 mg/kg (13 semanas). Estes resultados inverteram-se após um período de recuperação de 6 semanas.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade em animais com tisotumab vedotina ou MMAE.

Genotoxicidade

O MMAE apresentou níveis de genotoxicidade no estudo de micronúcleo em medula óssea de rato *in vivo* através de um mecanismo aneugénico.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Não foram realizados estudos de fertilidade específicos em animais com tisotumab vedotina ou MMAE. Contudo, os resultados de estudos de toxicidade de dose repetida indicam um potencial para tisotumab vedotina comprometer a fertilidade masculina e feminina.

Os resultados de um estudo de dose repetida com a duração de 13 semanas em macacos *cynomolgus* a quem foi administrado tisotumab vedotina demonstraram atrofia dos tubos seminíferos dos testículos e ausência de esperma, diminuição da quantidade de esperma e vacuolização epitelial nos epidídimos. As alterações foram associadas à diminuição do tamanho testicular e foi observada redução ou ausência total de concentração de esperma e mobilidade do esperma nas doses de 1, 3 e 5 mg/kg, o que corresponde a, aproximadamente, 0,5 a 4 vezes a exposição sistémica humana (com base na AUC) à dose clinicamente recomendada. Registou-se recuperação parcial dos resultados testiculares e dos epidídimos nas doses de 3 e 5 mg/kg e recuperação total na dose de 1 mg/kg após um período de recuperação de 6 semanas.

Foram observados efeitos ovários em estudos de toxicidade de dose repetida de outros CAF que contêm MMAE. Foi observada uma diminuição ligeira a moderada ou a ausência de folículos ovários secundários e terciários em jovens macacos *cynomolgus* fêmea nas doses ≥ 3 mg/kg por semana durante 4 semanas. Estes efeitos mostraram evidências de recuperação 6 semanas após o fim da toma e não foram observadas alterações nos folículos primordiais.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com tisotumab vedotina para avaliar o seu efeito na reprodução e no desenvolvimento fetal. Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos em animais, tisotumab vedotina pode causar danos embrionários quando administrado a mulheres grávidas. A administração de MMAE por via intravenosa em fêmeas de rato gestantes durante a organogénese (dias gestacionais 6 e 13) resultou no aumento das reabsorções totais, perda pós-implantação, parto prematuro, perda de fetos viáveis e toxicidade embrionária teratogénica numa dose de 0,2 mg/kg (aproximadamente 0,5 vezes a AUC humana à dose recomendada).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Sacarose
D-manitol

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

5 anos

Solução reconstituída no frasco para injetáveis

Foi demonstrada estabilidade química e física em uso da solução reconstituída durante até 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou durante até 8 horas entre 9 °C e 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiológica, a solução reconstituída deverá ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Solução diluída no saco de perfusão

Foi demonstrada estabilidade química e física em uso da solução reconstituída durante os períodos listados na Tabela 5.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, a solução diluída deverá ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Tabela 5: Condições de conservação refrigerada da solução de Tivdak diluída

Solvente utilizado para preparar a solução para perfusão	Condições de conservação da solução de Tivdak diluída (incluindo duração da perfusão)
Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	Até 18 horas entre 2 °C e 8 °C
Solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%)	Até 24 horas entre 2 °C e 8 °C
Solução injetável de lactato de Ringer	Até 12 horas entre 2 °C e 8 °C

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 10 ml com parte superior, tampa e rolha de borracha butílica cinzenta, selo de 20 mm com cápsula de fecho de alumínio prateada e disco grená. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição em frasco para injetáveis de dose única

1. Siga os procedimentos relativamente ao manuseamento e eliminação adequados de medicamentos citotóxicos.
2. Utilize uma técnica assética adequada para a reconstituição e preparação das soluções.
3. Calcule a dose recomendada com base no peso corporal atual do doente para determinar o número de frascos para injetáveis necessários.

4. Reconstitua cada frasco para injetáveis de 40 mg com 4 ml de água estéril para preparações injetáveis, o que resultará em 10 mg/ml de Tivdak.
5. Rode lentamente cada frasco para injetáveis até o conteúdo estar totalmente dissolvido. Deixe o(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) assentar. Não agite o frasco para injetáveis. Não o exponha à luz solar direta.
6. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. A solução reconstituída deverá ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhada e isenta de partículas visíveis. Elimine todos os frascos para injetáveis que apresentem partículas visíveis ou descoloração.
7. Com base na quantidade da dose calculada, a solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis deverá ser adicionada ao saco de perfusão imediatamente. Este produto não contém um conservante. Se não forem utilizados imediatamente, os frascos para injetáveis reconstituídos podem ser conservados refrigerados entre 2 °C e 8 °C durante até 24 horas ou à temperatura ambiente (entre 9 °C e 25 °C) até, no máximo, 8 horas antes da diluição. Não congele. Elimine os frascos para injetáveis não utilizados com solução reconstituída após ultrapassarem o tempo de conservação recomendado.

Diluição no saco de perfusão

8. Retire a quantidade da dose calculada da solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis e transfira-a para um saco de perfusão.
9. Dilua Tivdak com uma das seguintes opções: solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%), cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou lactato de Ringer. O saco de perfusão deve ter um tamanho que permita uma quantidade de solvente suficiente para atingir uma concentração final de 0,7 mg/ml a 2,4 mg/ml de Tivdak.
10. Misture a solução diluída mediante inversão suave. Não agite o saco. Não o exponha à luz solar direta.
11. Inspeção visualmente o saco de perfusão quanto a quaisquer partículas ou descoloração, antes da utilização. A solução reconstituída deverá ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhada e isenta de partículas visíveis. Não utilize o saco de perfusão se forem observadas partículas ou descoloração.
12. Elimine qualquer porção não utilizada restante nos frascos para injetáveis de dose única.

Administração

13. Confirme a administração de colírio esteroide e vasoconstritor (ver secção 4.2).
14. Aplique máscaras de arrefecimento totalmente sobre os olhos após a administração do colírio vasoconstritor e não as remova durante a perfusão e até 30 minutos após a perfusão. Substitua as máscaras de arrefecimento conforme necessário durante a perfusão, de modo a garantir que a área ocular permanece fria (ver secção 4.2).
15. Administre a perfusão imediatamente durante 30 minutos através de uma linha intravenosa com um filtro em linha de 0,2 µm.
16. Se a perfusão não for administrada imediatamente, conserve a solução de Tivdak diluída refrigerada conforme especificado na Tabela 5 (ver secção 6.3). Elimine-a se o tempo de conservação exceder os limites mencionados. Não congele. Depois de retirar a solução para perfusão diluída de Tivdak do frigorífico, conclua a administração da mesma no prazo de 4 horas (incluindo duração da perfusão).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1911/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de março de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suíça

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tivdak 40 mg em pó para concentrado para solução para perfusão
tisotumab vedotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 40 mg de tisotumab vedotina. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 10 mg de tisotumab vedotina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: D-manitol, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão por via intravenosa após reconstituição

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

Destina-se apenas a uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1911/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tivdak 40 mg em pó para concentrado para solução para perfusão
tisotumab vedotina
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas por via intravenosa após reconstituição e diluição.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tivdak 40 mg em pó para concentrado para solução para perfusão tisotumab vedotina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Tivdak e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tivdak
3. Como Tivdak é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tivdak
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tivdak e para que é utilizado

Tivdak é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa tisotumab vedotina.

É utilizado em adultos para tratar o cancro do colo do útero. As pessoas recebem Tivdak quando o seu cancro reaparece ou se espalhou após um tratamento oncológico anterior.

A substância ativa de Tivdak é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a um alvo específico) ligado a MMAE, uma substância destinada a matar células cancerígenas. O anticorpo monoclonal liga-se a uma proteína chamada fator tecidual, que se encontra em níveis elevados na superfície de muitos tipos de células cancerígenas e envia MMAE para dentro das células cancerígenas. Uma vez dentro das células cancerígenas, MMAE mata essas células ao interferir com a sua capacidade de divisão e crescimento. Tivdak também estimula o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) a atacar as células cancerígenas e é de esperar que estas ações combinadas atrasem a progressão da doença.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tivdak

Tivdak não lhe pode ser administrado

- se tem alergia a tisotumab vedotina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Antes de receber Tivdak, informe o seu prestador de cuidados de saúde acerca de todas as suas patologias médicas, incluindo se:

- tem historial de problemas de visão ou oculares
- tem neuropatia periférica (lesão nos nervos que causa dormência ou formigueiro nas mãos ou nos pés)

- tem problemas do fígado

Advertências e precauções

Problemas oculares

Tivdak pode causar problemas oculares, incluindo olho seco, comichão nos olhos, sensação de que tem algo no olho, vermelhidão na zona ocular, dor ocular, lágrimas em excesso, dificuldade em abrir os olhos, secreções secas à volta dos olhos, irritação ocular, sensação de ardor ou picadas nos olhos, diminuição da capacidade de visão ou sensibilidade anormal à luz.

Antes de iniciar Tivdak, será encaminhado para um oftalmologista para realizar um exame aos olhos. O seu médico examinará os seus olhos antes de lhe ser administrada cada perfusão (gota a gota) e perguntar-lhe-á se tem quaisquer sinais ou sintomas de problemas oculares. Poderá ser encaminhado para um oftalmologista em caso de aparecimento ou agravamento de sinais e sintomas de problemas oculares. Se tiver problemas oculares, o seu médico poderá interromper o tratamento ou reduzir a sua dose até os sinais ou sintomas melhorarem. Se os problemas oculares se agravarem, o seu médico poderá parar o tratamento.

O seu médico irá prescrever 3 tipos de colírios diferentes antes de iniciar o tratamento com Tivdak.

Leve os colírios consigo sempre que lhe for administrado Tivdak e utilize-os conforme as instruções dadas pelo seu médico, de forma a reduzir o risco de problemas oculares:

- deve utilizar 1 gota de colírio esteroide em cada olho 3 vezes ao dia, começando 1 dia antes de cada perfusão e continuando conforme prescrito até 3 dias após cada perfusão
- deve utilizar colírio vasoconstritor em cada olho imediatamente antes de cada perfusão
- deve utilizar colírio lubrificante várias vezes por dia durante o tratamento e durante 30 dias após a última dose de Tivdak

Serão colocadas máscaras de arrefecimento nos seus olhos antes da perfusão, que deverão ser utilizadas durante a mesma, bem como durante 30 minutos após a perfusão.

Não utilize lentes de contacto durante o tratamento com Tivdak, salvo indicação em contrário por parte do seu médico.

Problemas nos nervos

Tivdak pode causar problemas nos nervos (neuropatia), tais como sensação de dormência, formigueiro ou ardor nas mãos ou nos pés ou fraqueza muscular. Informe o seu médico imediatamente se tiver sintomas de problemas nos nervos. Caso isto ocorra, o seu médico poderá interromper o tratamento ou reduzir a sua dose até os sintomas melhorarem. Se os sintomas se agravarem, o seu médico poderá parar o tratamento.

Problemas de pele

Tivdak pode causar problemas de pele graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (formação de manchas vermelhas na pele) e dermatite bolhosa (formação de bolhas na pele). Os sinais e sintomas incluem uma erupção na pele que faz lembrar anéis (lesões em alvo), formação de bolhas ou descamação da pele, feridas ou úlceras na boca, nariz, garganta ou zona genital, febre ou sintomas associados a uma gripe ou inchaço dos nódulos linfáticos. Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sinais ou sintomas de reações na pele graves. O seu médico poderá interromper o tratamento até que seja determinada a causa destes sintomas. Se a sua reação na pele se agravar e se for confirmada, o seu médico poderá parar o tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tivdak

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se tomar medicamentos para infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) ou infeções virais (p. ex., boceprevir, cobicistate, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir), pois estes podem aumentar a quantidade de Tivdak no sangue. Se costuma tomar estes medicamentos, o seu médico poderá alterá-los e prescrever-lhe um medicamento diferente durante o tratamento.

Informe o seu médico se tomar medicamentos para infeções antibacterianas (p. ex., claritromicina, telitromicina, rifampicina), pois estes podem aumentar ou diminuir a quantidade de Tivdak no sangue. Se costuma tomar estes medicamentos, o seu médico poderá alterá-los e prescrever-lhe um medicamento diferente durante o tratamento.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de começar a tomar este medicamento.

Tivdak pode prejudicar o feto. Não deve tomar este medicamento se estiver grávida.

Se for uma mulher a utilizar Tivdak e está em idade fértil, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após deixar de tomar este medicamento. Se é um homem a utilizar Tivdak e a sua parceira está em idade fértil, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante até, pelo menos, 4 meses após deixar de tomar este medicamento. Fale com o seu médico para saber quais os métodos contraceptivos que são adequados para si.

Desconhece-se se este medicamento passa para o seu leite materno e se afeta o seu bebé. Não amamente durante o tratamento e durante, pelo menos, 3 semanas após deixar de tomar Tivdak.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem opere máquinas se se sentir mal durante o tratamento.

3. Como Tivdak é administrado

Receberá Tivdak num hospital ou clínica, sob supervisão de um médico com experiência na administração desse tipo de tratamento.

Que quantidade de Tivdak lhe será administrada

A dose recomendada deste medicamento é de 2 mg por cada quilograma de peso corporal (até um máximo de 200 mg para doentes ≥ 100 kg) administrados uma vez a cada 3 semanas. O seu médico determinará a quantidade de tratamentos de que necessita.

Como lhe será administrado Tivdak

Receberá Tivdak através de perfusão (gota a gota) na sua veia durante 30 minutos. O seu médico

poderá diminuir a sua dose, parar temporariamente ou parar definitivamente o tratamento com Tivdak se tiver efeitos indesejáveis. Serão colocadas máscaras de arrefecimento nos seus olhos durante a perfusão e durante 30 minutos após a perfusão.

Caso não tome uma dose de Tivdak

É muito importante que compareça a todas as consultas para receber Tivdak. Se faltar a uma consulta, contacte o seu médico logo que possível para marcar a próxima dose.

Se deixar de receber Tivdak

Não pare o tratamento com Tivdak, a menos que tenha discutido o assunto com o seu médico. Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis possíveis podem ser graves:

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis graves seguintes.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Inflamação da membrana fina que cobre a parte da frente dos olhos (conjuntivite) ou da camada transparente que cobre a pupila e a íris (queratite).
- Problemas nos nervos. Informe o seu médico imediatamente se sentir dormência, formigueiro ou uma sensação de queimadura nas mãos ou nos pés ou fraqueza muscular.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Lesão ou ulceração da camada transparente que cobre a pupila e a íris (queratite pontuada, queratite ulcerativa) ou da membrana fina que cobre a parte da frente dos olhos (úlceras da conjuntiva).
- Inversão para dentro da pálpebra (entrópio).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Reações na pele graves. Este medicamento pode causar reações na pele como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (formação de manchas vermelhas na pele) e dermatite bolhosa (formação de bolhas na pele). Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sinais ou sintomas de reações na pele graves: reações na pele que fazem lembrar anéis (lesões em alvo), erupção na pele ou comichão que continua a agravar-se, formação de bolhas ou descamação da pele, feridas ou úlceras na boca, nariz, garganta ou zona genital, febre ou sintomas associados a uma gripe ou inchaço dos nódulos linfáticos.
- Formação de cicatrizes ou alterações na camada transparente que cobre a pupila e a íris (cicatriz corneana, degenerescência corneana) ou da membrana fina que cobre a parte da frente dos olhos (cicatriz da conjuntiva).
- Inflamação do olho que faz com que a pálpebra adira ao globo ocular (simbléfaro).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis estão listados a seguir. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Enjoos (náuseas)

- Sangramento do nariz (epistaxe)
- Perda de cabelo (alopecia)
- Baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- Diarreia
- Prisão de ventre
- Apetite diminuído
- Cansaço (fadiga)
- Dor de barriga (abdominal)
- Erupção na pele
- Olho seco
- Vômitos
- Febre (pirexia)
- Falta de energia (astenia)
- Secura ou comichão na pele (prurido)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Irritação ocular
- Baixa contagem de glóbulos brancos (neutropenia)
- Inflamação da pálpebra (blefarite) ou das glândulas da pálpebra (meibomite)
- Comichão no olho (prurido ocular)
- Vermelhidão do olho (hiperemia ocular) ou da membrana fina que cobre a parte da frente dos olhos (hiperemia conjuntival)
- Inflamação do tecido entre o interior da pálpebra e a parte branca dos olhos (episclerite)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Lesão, irritação, turvação ou diminuição da espessura da camada transparente que cobre a pupila e a íris (erosão corneana, presença de coloração com corante vital na córnea, queratopatia, irritação corneana, opacidade corneana, diminuição da espessura da córnea)
- Pestanas que crescem para o lado de dentro da pálpebra (triquíase)
- Febre com baixa contagem de glóbulos brancos (neutropenia febril)
- Lesão, inchaço ou inflamação da membrana fina que cobre a parte da frente dos olhos (distúrbio conjuntival, erosão conjuntival, abrasão conjuntival, edema conjuntival, conjuntivite não infecciosa)
- Inchaço, vermelhidão ou formação de crostas na pálpebra (edema da pálpebra, inchaço da pálpebra, eritema da pálpebra, formação de crostas na margem da pálpebra)
- Perda de pestanas (madarose)
- Disfunção das glândulas da pálpebra (disfunção das glândulas de Meibomius)
- Inchaço em redor do olho (edema periorbital)
- Papo na pálpebra (calázio)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tivdak

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (entre 2 °C a 8 °C). Não congelar.

Não conservar qualquer porção não utilizada da solução para perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tivdak

- A substância ativa é tisotumab vedotina
- Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 40 mg de tisotumab vedotina
- Após a reconstituição, cada ml de solução contém 10 mg de tisotumab vedotina

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose e D-manitol.

Qual o aspeto de Tivdak e conteúdo da embalagem

Tivdak em pó para concentrado para solução para perfusão é um pó compacto ou solto liofilizado, branco a esbranquiçado.

Tivdak é fornecido numa caixa com 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de preparação e administração

Reconstituição em frasco para injetáveis de dose única

1. Siga os procedimentos relativamente ao manuseamento e eliminação adequados de medicamentos citotóxicos.
2. Utilize uma técnica assética adequada para a reconstituição e preparação das soluções.
3. Calcule a dose recomendada com base no peso corporal atual do doente para determinar o número de frascos para injetáveis necessários.
4. Reconstitua cada frasco para injetáveis de 40 mg com 4 ml de água estéril para preparações injetáveis, o que resultará em 10 mg/ml de Tivdak.
5. Rode lentamente cada frasco para injetáveis até o conteúdo estar totalmente dissolvido. Deixe o(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) assentar. Não agite o frasco para injetáveis. Não o exponha à luz solar direta.
6. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. A solução reconstituída deverá ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhada e isenta de partículas visíveis. Elimine todos os frascos para injetáveis que apresentem partículas visíveis ou descoloração.
7. Com base na quantidade da dose calculada, a solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis deverá ser adicionada ao saco de perfusão imediatamente. Este produto não contém um conservante. Se não forem utilizados imediatamente, os frascos para injetáveis reconstituídos podem ser conservados refrigerados entre 2 °C e 8 °C durante até 24 horas ou à temperatura ambiente (entre 9 °C e 25 °C) até, no máximo, 8 horas antes da diluição. Não congele. Elimine os frascos para injetáveis não utilizados com solução reconstituída após ultrapassarem o tempo de conservação recomendado.

Diluição no saco de perfusão

8. Retire a quantidade da dose calculada da solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis e transfira-a para um saco de perfusão.
9. Dilua o Tivdak com uma das seguintes opções: solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%), cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou lactato de Ringer. O saco de perfusão deve ter um tamanho que permita uma quantidade de solvente suficiente para atingir uma concentração final de 0,7 mg/ml a 2,4 mg/ml de Tivdak.
10. Misture a solução diluída mediante inversão suave. Não agite o saco. Não o exponha à luz solar direta.
11. Inspeção visualmente o saco de perfusão quanto a quaisquer partículas ou descoloração, antes da utilização. A solução reconstituída deverá ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-acastanhada e isenta de partículas visíveis. Não utilize o saco de perfusão se forem observadas partículas ou descoloração.
12. Elimine qualquer porção não utilizada restante nos frascos para injetáveis de dose única.

Administração

13. Confirme a administração de colírio esteroide e vasoconstritor (ver secção 4.2).
14. Aplique máscaras de arrefecimento totalmente sobre os olhos após a administração do colírio vasoconstritor e não as remova durante a perfusão e até 30 minutos após a perfusão. Substitua as máscaras de arrefecimento conforme necessário durante a perfusão, de modo a garantir que a área ocular permanece fria (ver secção 4.2).
15. Administre a perfusão imediatamente durante 30 minutos através de uma linha intravenosa com um filtro em linha de 0,2 µm.
16. Se a perfusão não for administrada imediatamente, conserve a solução de Tivdak diluída refrigerada conforme especificado na Tabela 1. Elimine-a se o tempo de conservação exceder os limites mencionados. Não congele. Depois de retirar a solução para perfusão diluída de Tivdak do frigorífico, conclua a administração da mesma no prazo de 4 horas (incluindo duração da perfusão).

Tabela 1: Condições de conservação refrigerada da solução de Tivdak diluída

Solvente utilizado para preparar a solução para perfusão	Condições de conservação da solução de Tivdak diluída (incluindo duração da perfusão)
Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	Até 18 horas entre 2 °C e 8 °C
Solução injetável de dextrose 50 mg/ml (5%)	Até 24 horas entre 2 °C e 8 °C
Solução injetável de lactato de Ringer	Até 12 horas entre 2 °C e 8 °C

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.